

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Michel FISCHER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Quinze-Vingts

Né le 19 Mai 1943

Présentée et soutenue publiquement le

L'HOMOCYSTINURIE

Problème OPHTALMOLOGIQUE

Président : M. G. OFFRET, Professeur

ÉDITÉ PAR

E. G. T. P.

20, Avenue Rapp - PARIS 7^e

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Michel FISCHER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Quinze-Vingts

Né le 19 Mai 1943

Présentée et soutenue publiquement le

L'HOMOCYSTINURIE

Problème OPHTALMOLOGIQUE

Président : M. G. OFFRET, Professeur

ÉDITÉ PAR

E. G. T. P.

20, Avenue Rapp - PARIS 7^e

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

MEDICAL DOCTOR

PHARMACOLOGIE





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549911_0027

A ma femme.

A mes enfants , Dorothée et Edouard

A mes parents,

Qu'il me soit donné d'être digne
des efforts qu'ils consentirent pour moi
et de la tendresse dont ils m'entourent.

A mes beaux-parents,

Qu'ils soient remerciés de m'avoir
toujours affectueusement soutenu
et encouragé.

A mes amis.

A Monsieur le Docteur P. DELTHIL.

In memoriam

A Monsieur le Professeur OFFRET.

Il a bien voulu me faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il soit assuré de ma reconnaissance
et de mon admiration.

A Madame le Docteur S. DELTHIL.

Qui m'a suggéré ce travail.
Qu'elle soit remerciée de m'avoir accordé
le privilège d'être son élève, me témoi-
gnant, constamment une bienveillante
sollicitude.

A Monsieur le Docteur Jacques SOURDILLE.

Ne me ménageant pas ses conseils amicaux,
il a bien voulu me faire profiter de sa
grande expérience.

A Monsieur le Docteur DAYRAS,

en remerciement pour son précieux concours
à la conception de ce travail.

A Monsieur le Docteur MASSIN
Ophtalmologiste des Quinze-Vingts.

Ses grandes qualités humaines n'ont
d'égal que son remarquable enseignement
clinique.

A Monsieur le Professeur Agrégé DUBOIS-POULSEN,

dont l'enseignement est irremplaçable.

A

Madame le Docteur GODDÉ-JOLLY

Monsieur le Docteur GUILLAUMAT

Ophtalmologistes des Quinze-Vingts.

A mes Maîtres de l'Externat des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur DEBEYRE

En hommage à son remarquable enseignement.

Monsieur le Docteur DUPUY,

Ses qualités humaines et professionnelles
sont inoublables.

Monsieur le Professeur Agrégé MAHOUDEAU.

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur A. MEYER

En témoignage de mon admiration.

Monsieur le Docteur VERGEZ.

Il guida avec sollicitude mes premiers
pas dans sa spécialité. Qu'il soit remer-
cié d'avoir su éveiller mon intérêt.

Monsieur le Docteur VOISIN

Je le prie de bien vouloir trouver
ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur PATTE

En remerciement pour ses soins remarquables.

A Monsieur le Docteur JULOU

Forçant l'admiration par ses qualités humaines,
son sens clinique et son exceptionnelle habileté,
il m'apprit beaucoup et voulut bien m'honorer
de son amitié.

A Monsieur le Docteur POUJOL
 Monsieur le Docteur HALLAY
 Monsieur le Docteur BLANCHARD
 Monsieur le Docteur FOUSSIER

Qu'ils soient remerciés de leur enseignement.

Aux internes du Centre National d'Ophtalmologie des
Quinze-Vingts.

Introduction

Nous avons eu l'occasion d'observer et de suivre récemment, dans le Service d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier de Saint-Denis (Docteur S. DELTHIL), un cas d'homocystinurie, d'emblée au stade des complications oculaires et qui a donné lieu à des recherches biologiques approfondies.

Il nous a paru intéressant, à cette occasion, de faire la revue et d'analyser les observations déjà publiées. A la lumière de ces données cliniques et biologiques, nous nous sommes efforcés de faire le point de l'état actuel des connaissances sur l'homocystinurie et sur ses complications oculaires. Nous avons ensuite tenté de tracer les grandes lignes de l'attitude à adopter par l'ophtalmologiste confronté à ce délicat problème.

Nous envisagerons donc successivement :

- L'historique de ce syndrome ;
- l'exposé de notre observation personnelle, son évolution et les enquêtes biologiques auxquelles elle a donné lieu ;
- les observations déjà publiées ;
- le syndrome : homocystinurie, sur les plans, général, biologique, et ophtalmologique ;
- l'anatomie pathologique ;
- l'étiopathogénie ;
- les éléments du diagnostic avec les autres causes d'ectopie cristalline: syndromes de Marfan et de Weill-Marchesani.
- les bases du traitement,

- le pronostic.

Historique

L'homocystinurie est un syndrome d'individualisation récente.

En 1962, CARSON et NEILL (14) publient les résultats de l'examen chimique et chromatographique de plus de 500 échantillons d'urine de retardés mentaux en Irlande du Nord. Ce travail, effectué pour tenter de mettre en évidence une erreur du métabolisme responsable de l'arriération mentale a permis de trouver, chez deux soeurs dont le tableau clinique était analogue, des urines réagissant au nitro-prussiate. Il s'agissait d'une augmentation de l'excrétion des acides aminés soufrés, en particulier de la cystine. Mais, à la différence des cystinuries, les acides aminés basiques (lysine, arginine, ornithine) étaient peu élevés, de même que le spot, en chromatographie bidimensionnelle de la cystine était peu important.

L'élimination des acides aminés neutres n'était pas non plus augmentée comme dans les amino-aciduries plus généralisées.

On réalisa alors une électrophorèse des urines après peroxydation et on observa un spot net dans la zone de migration de l'acide cystéique. Toutefois, l'utilisation de l'acide cystéique permit de démontrer que la substance étudiée migrait dans une zone légèrement différente, que la carte de référence (DENT, 1948) attribuait à l'acide homocystéique. Ceci était corroboré par l'addition d'acide homocystéique : le spot correspondait exactement à celui obtenu par l'étude des urines.

L'homocystine était donc la substance anormale.

Les auteurs émirent l'hypothèse d'une erreur héréditaire du métabolisme à laquelle ils proposèrent d'attribuer le nom d'homocystinurie.

Les deux soeurs signalées dans la publication présentaient des manifestations oculaires évoquant le syndrome de MARFAN.

Parallèlement, à la même époque, GERRITSEN et WAISMAN (38) découvrirent en étudiant divers paramètres biochimiques chez des enfants qui présentaient des anomalies congénitales : retard mental, retard de croissance, un enfant de un an qui excrète de l'homocystine dans ses urines.

Depuis ces deux publications princeps, le nombre d'observations d'homocystinuries ne cesse d'augmenter.

C'est MUDD (66), en 1965 qui, se basant sur le schéma de la dégradation de la méthionine, suggère la possibilité d'un déficit en cystathionine-synthétase à l'origine du trouble métabolique, hypothèse qu'il confirme en démontrant que l'activité de la cystathionine-synthétase, dans les extraits de foie de sujets atteints est extrêmement réduite.

Par ailleurs, il met en évidence, dans les extraits de foie des parents, une activité de cet enzyme se situant autour de 35 à 40 % de celle des sujets témoins. Il conclut que l'homocystinurie est une maladie héréditaire du métabolisme de la méthionine due à un déficit en cystathionine-synthétase et que les sujets, atteints cliniquement, sont des homosygotes, tandis que les parents représentent l'état hétérozygote.

Le cadre nosologique de l'affection se précise à la lumière des publications de CARSON, DENT et GAULL (15) en 1965, qui, à propos de dix cas, brossent un tableau clinique évocateur et en 1965, également, de SCHIMKE, Mc KUSICK, HUANG et POLLACK (78), qui, ayant pratiqué un examen systématique des membres de 143 familles et de 300 sujets considérés jusqu'alors comme atteints de syndrome de MARFAN, mettent en évidence 38 homocystinuries. Ces auteurs précisent les éléments du diagnostic différentiels entre homocystinurie et syndrome de MARFAN.

Depuis, de nombreuses publications ont vu le jour, précisant les signes cliniques, anatomopathologiques et rapportant des tentatives thérapeutiques.

Observation personnelle

Le 30 Octobre 1967, un jeune garçon portugais, âgé de 9 ans, José S. , se présente à la Consultation du Service d'Ophthalmologie du Centre Hospitalier de Saint-Denis (93) (Docteur S. DELTHIL), amené par sa mère qui a remarqué la présence d'un "rond dans l'oeil".

A)- A l'examen, on remarque d'emblée qu'il s'agit de la luxation bilatérale, en avant, de petits cristallins sphériques.

L'acuité visuelle, difficile à préciser en raison de la mauvaise qualité des réponses de l'enfant, est appréciée à 1/50 à droite, 1/10 à gauche.

- A droite, il existe un cercle périkératique, la cornée est trouble, la pupille en mydriase. On remarque au biomicroscope des fibres zonulaires tendues de I h à IV h. Le cristallin, petit est sphérique, est au contact de la cornée, ce qui entraîne une réaction descémétique modérée.

- A gauche, l'oeil est calme, la luxation antérieure est complète, on ne voit pas de fibres zonulaires. Il existe une empreinte pigmentée en lunule sur la cristalloïde antérieure. Le cristallin est en contact avec la cornée, avec ici également une réaction descémétique peu importante.

Un traitement médical est immédiatement mis en route par myotiques, acétazolamide, glycérol.

L'enfant est examiné par le Docteur P. DELTHIL qui évoque le diagnostic d'homocystinurie en raison de particularités qui le distinguent du syndrome de MARFAN, Nous y reviendrons en exposant les données de l'examen général de notre malade.

La réaction de BRAND s'avérant positive, le

diagnostic est hautement probable.

C'est pourquoi, en pleine connaissance des risques thrombo-emboliques avec assez souvent décès per et post-opératoires, il est d'abord tenté de maîtriser la situation par un traitement médical.

Les signes hypertoniques de l'oeil droit régressent. Mais l'apparition d'une dystrophie cornéenne au contact du cristallin, avec, au trentième jour, une hypertonie aigüe de l'oeil gauche d'installation brutale, incitent au quarantième jour à prévoir une discision du cristallin gauche, suivie de kératotomie à minima pour évacuer les masses.

- L'intervention est pratiquée le 7.12.1967 (Docteur J. SOURDILLE).

- Anesthésie générale, intubation.
- Désinsertion de la conjonctive au limbe de III h à IX h. Fil de GOMEZ à XII h. Incision au couteau de DE GRAFFE de XI h à I h.
- Le cristallin menace de passer en arrière.
- Mise en place de 2 fils scléro-cornéens à III h et I h.
- Hernie de l'iris à XII h à ce moment.
- On poursuit l'incision cornéenne aux ciseaux de CASTROVIEJO de X h à II h avec pose de fils scléro-cornéens.
- Tentative de discision aux 2 aiguilles, mais la capsule résiste, ne peut être perforée et le cristallin a tendance à fuir en arrière.
- Aggrandissement de l'incision de IX h à IV h.
- Le cristallin est extrait in toto à la pince d'ARRUGA, sans incidents. Le vitré reste en place.
- Réduction de la hernie irienne sans iridectomie.
- Pilocarpine dans la chambre antérieure. Sutures. Recouvrement conjonctivale.

Au premier pansement, il existe une hernie irienne à III h qui nécessite une réintervention : la hernie est reséquée.

Le 13 décembre 1967, l'iris est en place, la cornée claire, la chambre antérieure profonde. les mouvements de la main sont bien vus.

Les suites sont simples, on assistera à un éclaircissement de la cornée.

Dans les semaines suivantes, à droite, trois poussées successives d'hypertonie aiguë et une dystrophie cornéenne au contact du cristallin obligent à pratiquer une extraction du cristallin droit le 7 février 1968. (Docteur J. SOURDILLE).

- Le cristallin est extrait à l'anse de SNELLEN.
- Iridectomie totale.
- Pas d'issue du vitré qui avait cependant tendance à pousser.

Les suites opératoires sont simples sur le plan oculaire.

Un mois après la deuxième intervention, l'acuité visuelle est de 1 à 2/10 pour chaque oeil avec une correction de + 16.

Les yeux sont calmes.

Le fond d'oeil est visible des deux cotés, paraît normal.

Actuellement, après deux ans, l'enfant conserve la même acuité, est scolarisé en classe d'amblyopes. Son comportement est satisfaisant, il apprend à lire en noir.

B) - Parallèlement à sa surveillance ophtalmologique, un bilan clinique et biologique a été immédiatement entrepris.

Sur le plan clinique :

José S. . . . est âgé de 9 ans et 1 mois et frappe, dès l'abord, l'examineur par sa morphologie particulière.

La forme du visage est grossièrement triangulaire avec un menton étroit, les fentes palpébrales présentent une inclinaison antimongoloïde accentuée et les oreilles sont implantées bas. La bouche est étroite, avec de multiples malpositions dentaires et une voûte palatine ogivale.

La peau du visage est normale et les cheveux sont châtain clair.

Le thorax présente un aplatissement modéré d'avant en arrière, mais pas d'enfoncement sternal. Il existe, par contre, une attitude cyphotique accentuée, associée à une scoliose légère, à grand rayon et à convexité gauche.

L'examen des membres inférieurs révèle plusieurs anomalies :

- un aspect globuleux des articulations plus marqué aux genoux qu'aux chevilles, avec saillie anormale des condyles internes.
- une déformation des membres en genu varum.
- un pied creux bilatéral.
- une amyotrophie de tous les groupes musculaires, contrastant avec le volume articulaire.
- enfin, une limitation du jeu articulaire dans l'extrême flexion des segments des membres en position debout.

Ces anomalies sont moins nettes aux membres supérieurs, mais il n'existe pas de dolichosténomélie.

Les mensurations sont de 1,36 mètres pour la taille et de 27 kilogs pour le poids, chiffres normaux pour l'âge.

Enfin, la démarche est maladroite, hésitante, un peu dandinante et ne s'accompagne d'aucun balancement des membres supérieurs. La montée, et surtout la descente des escaliers se font avec difficulté.

L'examen neurologique s'étant révélé normal, cette gêne paraît due, au moins en partie, à l'amyotrophie et à une certaine

hypolaxité articulaire, mais aussi probablement à la baisse de l'acuité visuelle.

L'étude radiologique du squelette met en évidence :

- une ostéoporose diffuse d'intensité modérée,
- un élargissement des métaphyses, particulièrement net au niveau du genou, sans anomalie de forme de la jonction diaphiso-métaphysaire,
- et des noyaux épiphysaires d'aspect normal.

Elle confirme l'existence de la cyphoscoliose rachidienne et l'absence de dolichosténomélie.

Elle permet d'évaluer l'âge osseux à 9 ans, donc en accord avec l'âge chronologique.

Dans le domaine neuro-psychique :

L'examen neurologique clinique s'avère normal.

Par contre, l'étude psychologique chiffre le quotient intellectuel aux environs de 70 à deux reprises, confirmant l'impression première d'une débilité mentale légère.

Il n'existe aucun épisode de convulsions dans les antécédents de l'enfant et l'électro-encéphalogramme se révèle un peu riche en ondes lentes (rythme de 8 à 9 cycles par seconde, entrecoupé d'assez nombreux séquences lentes, thêta et delta).

Dans le domaine cardio-vasculaire :

- L'auscultation cardiaque est normale, en particulier le rythme cardiaque n'est pas perturbé et il n'a jamais été perçu de souffle pathologique.

- Les différents puls artériels sont normalement perçus, la tension artérielle est habituellement à 11/7 et le réseau veineux superficiel est normal.

- A la radiographie thoracique, le volume

et la forme du coeur sont normaux ; deux électrocardiogrammes ont montré un tracé normal.

Il faut cependant noter la survenue d'un accident hypertensif dans les suites de la première intervention chirurgicale : la tension artérielle s'élève progressivement de 11/7 à 18,5/10 le premier jour, puis à 18/11, 27/21 et 24/20 le deuxième jour, pour redescendre à 12/7 le jour suivant, sans troubles fonctionnels et sans conséquences vasculaires pathologiques. Cet incident ne s'est pas reproduit par la suite.

Enfin, il faut noter l'absence d'accidents thrombo-emboliques vasculaires dont on sait la gravité et la fréquence dans l'homocystinurie. Cependant, cet enfant n'était âgé que de 9 ans et ces accidents survenant le plus souvent à un âge plus tardif, il nous a paru intéressant d'étudier la fonction plaquettaire dans ce cas : le taux des plaquettes fut trouvé normal à deux reprises (240.000 et 250.000 par mm³); avec un temps de saignement à 2 mn. et de coagulation à 9,30 mn.

Mais une étude des fonctions plaquettaires (Docteur Y. SULTANT, Professeur Agrégé CAEN, Service du Professeur Jean BERNARD) les révélait très perturbées avec une adhésivité sur billes de verre (test de SALZMANN) très augmentée à 66,8 %. De même, l'agréabilité au collagène et en présence d'ADP était très augmentée. Un deuxième examen fait le 27 février 1968 confirmait l'hyperagréabilité importante au collagène, ainsi qu'en présence d'adrénaline.

Un troisième examen, en date du 22 Mars 1968, a été fait après absorption de Persantine[®] qui, in vitro, diminue l'agréabilité plaquettaire, mais qui n'a eu aucun effet sur les fonctions plaquettaires du malade.

En fin, en Avril 1968, un autre essai thérapeutique a été fait avec l'Aspirine[®], dont l'effet a aussi été nul, les tests restant aussi fortement perturbés.

L'examen visceral clinique est par ailleurs entièrement normal, tant en ce qui concerne les poumons que les viscères abdominaux, le système lymphatique et les reins. Les radiographies

pulmonaires et l'urographie intra-veineuse sont normales.

Les examens biologiques :

Un certain nombre d'examen ont été pratiqués, mettant en évidence des troubles métaboliques propres à la maladie :

- La réaction de BRAND fut trouvée positive forte (++++) à deux reprises.

- et surtout la chromatographie des acides aminés urinaires révèle une aminoacidurie normale : 195 mg %, faite essentiellement d'homocystine (157 mg/24 h), qui n'est pas présente normalement dans les urines.

Cette excrétion urinaire s'accompagnait d'un taux sanguin élevé d'homocystine : 7,10 mg/l (15 novembre 1967) et d'une accumulation anormale de méthionine dans le sang : 107,4 mg/l.

Une autre chromatographie des acides aminés urinaires révélait un taux encore plus élevé, de 455 mg.

Ces examens permettaient donc de confirmer le diagnostic d'homocystinurie.

Le traitement :

A la suite d'essais thérapeutiques relatés dans d'autres travaux et dont les résultats paraissent discordants, il fut décidé de traiter ce malade par la vitamine B6.

Il lui fut donc administré 750 mg de pyridoxine par jour pendant trois mois, à partir du 21 décembre 1967.

Nous ne fûmes pas surpris de constater l'absence totale d'efficacité du traitement sur le plan clinique, en raison de son application tardive à un stade de lésions anciennes et fixées. Par contre, on pouvait en espérer une efficacité sur le plan biologique, ce qui ne fut pas le cas : en effet, le 25 Mars 1968, l'excrétion urinaire d'homocystine restait très importante : 125 mg/24 h, avec une réaction

de BRAND aussi positive que précédemment (+++).

La famille de notre malade comportait dans la fratrie deux soeurs âgées de 1 an 1/2 (Christine) et 14 ans (Domintilia) toutes les deux bien portantes et normales cliniquement.

De même, le père et la mère, âgés de 41 et 39 ans étaient en bonne santé, mais leur union était consanguine (cousins germains).

Chez les quatre sujets, il fut pratiqué une réaction de BRAND qui fut négative dans tous les cas et une chromatographie des acides aminés urinaires qui fut aussi normale dans les quatre cas, avec absence d'homocystine.

Enfin une épreuve de charge en méthionine montra un taux de départ normal et une courbe nettement au-dessous des limites supérieures de la normale.

Aucun trouble métabolique ne fut donc retrouvé chez les sujets hétérozygotes.

Cas publiés

OBSERVATIONS PUBLIEES
PAR
CARSON, DENT, FIELD, GAULL (14)

Ces auteurs rapportent dix cas, groupés dans sept familles, trouvés chez 2.920 retardés mentaux d'Irlande du Nord.

FAMILLE 1

Cas 1 : P. B. , fille née le 9 Octobre 1965.

- A l'âge de quatre ans, subluxation bilatérale du cristallin s'accompagnant d'une myopie importante.
- Vers l'âge de six ans, consultation pour conjonctivite bilatérale.

L'examen oculaire est pratiqué sous anesthésie générale et montre :

- Oeil droit : taie cornéenne, séquelle de kératite ancienne.
cristallin subluxé en avant.
décollement rétinien inférieur.
le tonus est normal.

Oeil gauche : oedème cornéen en rapport avec une hypertonie.
Staphylome ciliaire partiel.

Evolution : se fait vers la cécité complète avec à gauche apparition d'un glaucome absolu.

Cas 2 : P. B. Soeur du cas précédent, née le 24 Novembre 1953.

L'homocystinurie est découverte vers l'age de sept ans.

L'examen oculaire met alors en évidence une subluxation bilatérale des cristallins avec iridodonésis. Vers 9 ans, exérèse prophylactique du cristallin gauche. La malade meurt deux semaines après l'intervention.

Cause du décès : embolies pulmonaires massives.

- Examen anatomo-pathologique oculaire :

O. D. Les modifications les plus significatives siègent au niveau de

de la zonule et du cors ciliaire. Les fibres zonulaires qui sont peu importantes dans la région cristallienne, semblent retomber à la surface du cors ciliaire où elles sont rétractées en feutrage qui s'unit avec la membrane basale très épaissie (approximativement trois fois plus épaisse) de l'épithélium ciliaire non pigmenté. Ces modifications s'étendent jusque la pars plana. L'épithélium non pigmenté présente des plages d'atrophie. La zonule et la membrane basale sont intensément éosinophiles et PAS +.

Il existe encore une dégénérescence kystique de la rétine périphérique. L'examen au biomicroscope électronique confirme :

- l'atrophie de l'épithélium non pigmenté.
- l'épaississement irrégulier de la membrane basale.
- la pauvreté, la désorientation des fibres zonulaires et leur structure granulaire plutôt que fibrillaire.

O. G. : les modifications de la zonule et de la membrane basale de l'épithélium non pigmenté sont identiques à celles observées au niveau de l'oeil droit.

On trouve aussi de ce côté une dégénérescence kystique de la rétine périphérique.

FAMILLE II

Cas 3 : S. R. , garçon né le 9 Aout 1954.
On remarque pour la première fois une mauvaise vision vers l'âge de 2 ans 1/2. A huit ans, l'homocystinurie est découverte dans les urines.
L'examen montre un iridodonsis bilatéral secondaire à un déplacement bilatéral des cristallins.

Cas 4 : J. R. né le 23 février 1956, frère du précédent.
Déplacement bilatéral des cristallins qui est noté vers l'âge de six ans. Dans ses antécédents, on trouve de nombreux accidents thrombo-emboliques.
Il décède brutalement vers l'âge de 6 ans 1/2.

Autopsie : décès dû à un infarctus du rein gauche secondaire

à une thrombose artérielle rénale gauche.

FAMILLE III

Cas 5 : G. M. C. , garçon, né le 21 Octobre 1957.
L'examen oculaire est pratiqué sous anesthésie, générale, à cinq ans, à l'occasion de la cure chirurgicale d'une hernie inguinale.
Les yeux sont légèrement petits. Les iris, bleu-pâles, sont le siège d'un iridodonésis. Les chambres antérieures sont de profondeur irrégulière. Elles sont en particulier, moins profondes du côté inféro-nasal. Ils sont transparents et montrent une tendance à la sphérophakie.
Myopie de - 10 dioptries de chaque côté.

Cas 6 : A. M. C. soeur du cas précédent, née le 10 Octobre 1960.
A 22 mois, pas d'iridodonésis mais subluxation bilatérale des cristallins.

FAMILLE IV

Cas 7 : G. M. , né le 2 Mars 1949, d'abord rapporté comme syndrome de Marfan.
A 6 ans, oedème du pôle postérieur en rapport avec une néphrite aiguë.
A 8 ans, il est signalé une luxation bilatérale du cristallin avec iridodonésis.
A 9 ans, énucléation de l'oeil gauche pour glaucome absolu. Peu de temps après, le cristallin droit se luxe dans la chambre antérieure.
Son extraction fut réalisée avec succès.

- Examen anatomo-pathologique de l'oeil gauche :

Oeil agrandi, allongé dans son axe antéro-postérieur.
Oedème cornéen.
L'angle camérulaire est obstrué par des synéchies

antérieures périphériques.
L'iris est atrophique.
Le cristallin est subluxé en arrière et présente des opacités sous-corticales.

Modifications anatomo-pathologiques importantes :

Atrophie du corps ciliaire.
Fibres zonulaires épaissies.
Existence d'une membrane hyaline couvrant l'épithélium ciliaire et la pars plana.
Atrophie chorio-rétinienne et en plus, au niveau de la rétine, absence de cellules ganglionnaires et dégénérescence kystique de la rétine périphérique.

FAMILLE V

Cas 8 : M.M.G. , fille unique née le 27 Octobre 1934.
Les cristallins étant subluxés ont été enlevés à l'âge de sept ans.
décédée à l'âge de 29 ans d'une thrombose cérébrale.

FAMILLE VI

Cas 9 : A.S. garçon, né le 6 Septembre 1952.
A sept ans : myopie.
 iridodonésis.
 déplacement des cristallins qui sont légèrement cataractés.
décédé à l'âge de huit ans.

FAMILLE VII

Cas 10 : R.K. , garçon rapporté également comme syndrome de Marfan.
Subluxation bilatérale avec en plus cataracte bilatérale importante.
Décédé à l'âge de 28 ans.

OBSERVATIONS PUBLIEES
PAR
GERRITSEN et WAISMAN - 1963 - (37)

Indépendamment et en même temps que CARSON et NEILL, ces auteurs découvrirent l'homocystinurie.

FAMILLE I

Cas 11 : R. S.

Ce jeune garçon qui se développait difficilement, ne suivait pas la lumière à l'âge de un mois.

L'examen oculaire montrait une cataracte bilatérale de type zonulaire.

Décédé à un an.

- Autopsie : Thrombo-embolie de l'artère pulmonaire, droite et infarctus septiques multiples des deux poumons.

FAMILLE II

Cas 12 : K. T.

A cinq ans, cet enfant du sexe masculin ne se plaint d'aucun trouble de la vue. Cependant, il fixe les objets avec son oeil gauche.

KOMBROWER et WILSON (50)

ont rapporté, en 1963, l'observation d'une petite fille qui est née le 2 février 1954.

Cas 13 : Elle s'est développée normalement jusqu'à l'âge de quatre ans, date à laquelle elle a présente plusieurs convulsions généralisées.

A huit ans, on notait : une myopie importante.

une subluxation bilatérale des
cristallins.

Les fonds d'yeux étaient difficilement visibles en raison de la forte myopie.

Au début du mois de Mai 1963 : extraction du cristallin droit qui était luxé dans la chambre antérieure, et entraînait une hypertonie.
Le 5 Mai, mort subite.

- Autopsie : embolies secondaires à une thrombose siégeant dans les collatérales de la veine fémorale droite.
-

ont suivi trois soeurs atteintes d'homocystinurie. Toutes les trois sont décédées à la suite d'accidents thrombo-emboliques.

Une petite fille est décédée à l'âge de 26 mois après une série de crises généralisées. On ne possède aucun renseignements sur l'état oculaire.

Cas 14 : On remarque une vision déficiente vers l'âge de sept ans, en rapport avec un déplacement bilatéral des cristallins, le cristallin gauche ayant tendance à se luxer dans la chambre antérieure.
Décédée vers l'âge de huit ans, après une série d'accidents thrombo-emboliques.

- Examen anatomo-pathologique de l'oeil gauche :

Le corps ciliaire apparaît atrophique et les fibres musculaires sont remplacées pas du tissu fibreux. Ce changement atteint non seulement les fibres méridiennes, mais plus encore les fibres radiaires et circulaires. Les procès ciliaires sont dirigés en arrière et de courts fragments zonulaires sont attachés à leur surface.

Cas 15 : A l'âge de trois ans, les parents ont remarqué un déplacement intermittent des cristallins.
A sept ans, le cristallin gauche, s'est luxé dans la chambre antérieure et a entraîné une hypertonie. On a réalisé une extraction intra-capsulaire après iridectomie totale.

Dans les suites opératoires : thrombo-phlébite superficielle au niveau de la jambe gauche.
Décédée quelques mois après.

- Autopsie : occlusion complète de la veine cave inférieure.

- Examen anatomo-pathologique de l'oeil droit :

L'iris, bleu, est le siège d'une infiltration chronique bénigne : cristallin petit, sphérique, subluxé en

en avant.

Des reliquats de la zonule équatoriale se trouvent sur la surface des procès ciliaires. Ils sont très fragmentés et alignés dans tous les sens.

Les procès ciliaires sont orientés en arrière.

ont découvert deux enfants homocystinuriques dans une famille.

Les circonstances de découverte méritent d'être rapportées. Le diagnostic d'homocystinurie a été posé à la suite de l'examen anatomo-pathologique de l'oeil gauche de la soeur aînée. En effet, les modifications observées ont rappelé exactement celles déjà décrites précédemment (cas 2). Les auteurs ont pratiqué alors une recherche biologique qui a confirmé la présence d'homocystine dans ses urines. L'enquête familiale a permis de trouver un deuxième cas dans la famille.

Cas 16 : Vers l'âge de dix ans, examen oculaire pratiqué sous anesthésie générale en raison de la suspicion d'un iritis au niveau de l'oeil gauche.
On note : une blépharite bilatérale,
un oedème cornéen gauche,
une subluxation bilatérale des cristallins.

Evolution :

- O. D. : le cristallin se luxe dans la chambre antérieure obligeant l'intervention.
- O. G. : apparition d'un glaucome absolu entraînant l'énucléation.

Examen anatomo-pathologique de l'oeil gauche :

- examen macroscopique :
 - buphtalmie,
 - staphylome ciliaire annulaire
 - subluxation antérieure du cristallin
- examen microscopique :

le cristallin présente quelques opacités. Le corps ciliaire est atrophique et les procès ciliaires sont très atténués ; les fibres zonulaires ont presque disparu.

A la surface interne des procès et de la pars plana, on découvre une bande de tissu éosinophile et P. A. S. positive.

Des fibres zonulaires grossières sont attachées sur ce tissu.

L'épithélium non pigmenté du corps ciliaire et la pars plana est atrophique avec par endroit, quelques foyers d'hyperplasie.

La rétine périphérique est le siège d'une dégénérescence microkystique.

Décollement rétinien.

Papille atrophique.

Cas 17 : La plus jeune soeur du cas précédent présente un déplacement cristallinien bilatéral.

OBSERVATIONS RAPPORTEES
PAR
SCHIMKE, Mc KUSICK, HUANG
POLLACK -1965 - (78)

Ces auteurs ont découverts 38 cas d'homocystinurie groupés dans 20 familles en examinant les membres de 143 familles, et environ 300 autres sujets considérés jusque là comme étant atteints d'une ectopie cristallinienne ou d'un syndrome de Marfan.

FAMILLE I

Un garçon (cas 18) et deux filles atteints (cas 19 et 20).

Cas 19 : Fille décédée à l'âge de 20 ans. Elle avait subi à 17 ans une extraction bilatérale du cristallin.

Cas 20 : Pour l'autre fille, : extraction bilatérale du cristallin à 22 ans. Deux ans plus tard, elle est soignée pour un décollement rétinien bilatéral.

FAMILLE II

Deux enfants sont atteints :

Cas 21 : Fille née en Novembre 1953. Elle présente une myopie importante à l'âge de 7 ans. A 12 ans, l'homocystine est découverte dans ses urines. Un examen oculaire soigneux révèle alors une minime subluxation des cristallins.

Cas 22 : Le garçon est décédé à l'âge de 3 ans.

FAMILLE III

Cas 23 : Fils unique né en 1921. Le cristallin gauche est extrait en 1945, le droit en 1952.

FAMILLE IV

Deux garçons homocystinuriques (Cas 24, 25).
Pour l'ainé (cas 24) né en 1926 : déplacement des cristallins, découvert vers 18 ans.
Le cristallin gauche est enlevé à 32 ans.

En 1957 : glaucome aigu droit entraînant la perte fonctionnelle de cet oeil.

En 1965 : décollement rétinien gauche traité chirurgicalement.

FAMILLE V

Cas 26 : Garçon né en 1941. Il a présenté une subluxation bilatérale, vers l'âge de 5 ans.

Cas 27 : Chez sa soeur, née en 1943, on a trouvé la même anomalie à trois ans. Les cristallins apparaissent globuleux et subluxés en bas et du côté nasal. A onze ans, le cristallin droit est enlevé.

FAMILLE VI

Trois enfants atteints : 2 garçons (Cas 28, 29) et une fille (Cas 30).

Cas 29 : Garçon né en 1940 ; a subi une extraction bilatérale du cristallin respectivement à 21 et 22 ans.

FAMILLE VII

Cas 31 : Cet enfant du sexe féminin a présenté dès trois ans une subluxation bilatérale. Durant les trois années suivantes, on a observé une luxation progressive du cristallin gauche vers le bas. A neuf ans, hypertonie gauche. Quelques mois après, hypertonie droite avec cristallin subluxé dans le vitré.

FAMILLE VIII

Cas 32 : Subluxation inférieure bilatérale découverte chez un garçon à l'âge de onze ans.

FAMILLE IX

Deux enfants homocystinuriques.

Cas 33 : Garçon né en 1954. Subluxation découverte à l'âge de cinq ans.

Cas 34 : Oncle du précédent, décédé en 1927. Il aurait subi une extraction bilatérale du cristallin. Pour Mc KUSICK, il s'agissait certainement d'une homocystinurie.

FAMILLE X

Cas 35 : Enfant d'abord rapporté comme Marfan dès l'âge de deux ans. La subluxation est apparue progressivement.

FAMILLE XI

Les deux enfants sont atteints (cas 36, 37). Les cristallins ont été enlevés chez ces deux frères dès l'âge de cinq ans.

FAMILLE XII

Deux enfants homocystinuriques : un garçon (cas 38) et une fille (cas 39).

FAMILLE XIII

Un garçon (cas 40) et une fille (cas 41) affectés ; la fille a présenté, en plus un décollement rétinien.

FAMILLE XIV

Les deux enfants sont atteints.

Cas 42 : Le garçon né en 1947 a eu le cristallin gauche discisé en 1961/
Il a présenté un glaucome aigu droit en 1964 en rapport avec un cristallin cataracté subluxé. Ce dernier a été extrait en urgence.

Cas 43 : La fille est décédée en 1964 à l'âge de onze ans.

Le cristallin gauche qui était déplacé du côté nasal, avait été discisé en 1960.

Le cristallin droit, qui était subluxé en haut et en dehors, avait été enlevé en 1962.

FAMILLE XV

Cas 44 : Ce garçon né en 1965, a présenté un glaucome aigu à l'âge de sept ans, en rapport avec la subluxation. On ne possède aucun autre renseignement sur son état oculaire.

FAMILLE XVI

Cas 45 : Homme né en 1920.
En 1945 : subluxation.
En 1964 : cristallin droit luxé du côté inféro-nasal, le gauche du côté nasal. Ce dernier a été extrait en 1964.

FAMILLE XVII

Deux filles atteintes.

Cas 46 : L'ainée, née en 1943, : subluxation notée en 1949. Le cristallin gauche est extrait, le droit est discisé en 1955.

Cas 47 : Décédée à l'âge de treize ans, d'une embolie pulmonaire.

FAMILLE XVIII

Trois membres de la famille sont atteints (cas 48; 49 et 50). Ils présentent, en plus, tous les trois, des modifications squelettiques qui les ont fait considérer comme des Marfan.

Cas 50 : a subi une extraction bilatérale.
L'oeil droit est aveugle par suite d'un décollement

de rétine.

FAMILLE XIX

En dehors de la subluxation bilatérale, on ne possède aucun autre renseignement oculaire chez ces deux homocystinuriques . (Cas 51, 52).

FAMILLE XX

Trois enfants, trois soeurs (cas 53, 54, 55) présentent la maladie.

Cas 53 : Née en 1920. On a relevé : subluxation bilatérale en 1928.
Les cristallins sont subluxés du côté nasal inférieur et s'accompagnent d'une myopie élevée,
Extraction bilatérale réalisée en 1939.
Par la suite, apparition d'une hypertonie à droite.

OBSERVATIONS PUBLIEES
PAR
SPAETH et BARBER - 1965 - (80)

FAMILLE I

Cas 56 : En janvier 1962, alors âgée de 6 ans, cette petite fille est hospitalisée d'urgence pour luxation bilatérale des cristallins.

A l'examen, on note :

- un léger trouble bilatéral du parenchyme cornéen.
- des pupilles irrégulières.
- une luxation antérieure du cristallin.
- des papilles excavées et atrophiques.

Evolution : Extraction bilatérale des cristallins.

FAMILLE II

Cas 57 : Cousine du cas précédent, âgée de 24 ans. Elle est apparemment en bonne santé et ne présente aucun signe clinique de la maladie. Toutefois, lors de l'enquête familiale, on a découvert de l'homocystine dans ses urines et la ponction biopsique du foie à montré un taux d'activité de la cystathionine-synthétase de l'ordre de 12 %.

HOLLOWELL - 1965 - (45)

a rapporté dans un bref article, les observations de quatre homocystinuriques découvertes dans une famille de noirs américains. Il ne donne aucun renseignement sur l'état oculaire de ces malades.

A trouvé un cas dans deux familles.

FAMILLE I

Fille née en 1959.

Cas 58 : A l'âge de deux ans on a noté une mauvaise vision.
A quatre ans, examen oculaire complet au cours
d'une hospitalisation :

- épicanthus.
- cornées normales.
- chambres antérieures calmes mais de profondeur irrégulière.
- les iris, de structure normale sont le siège d'un iridodonésis,
- les cristallins transparents, sont déplacés vers le côté nasal et un peu en bas.
- au niveau de l'équateur, visible dans l'orifice pupillaire, présence de fibres zonulaires fragmentés.
- le corps vitré est serré entre l'équateur du cristallin et l'iris dans le plan pupillaire et apparaît normal.
- fond d'oeil droit et gauche ; papilles, vaisseaux , rétine périphérique sont normaux.
- l'acuité visuelle ne peut être établie avec certitude.
- la skiascopie dans les parties sans cristallin : + 12 dioptries à droite
+ 11 dioptries à gauche.

FAMILLE II

Femme, née en 1948.

Cas 59 : Dès l'âge de six semaines, la mère avait remarqué

l'existence d'une aniridie.

L'enfant avait été mise dans une école d'aveugles.
L'oeil droit a été énuclé pour une hypertonie irréductible.

Hospitalisation en 1965 :

- nystagmus horizontal,
 - pannus,
 - chambre antérieure de profondeur irrégulière,
 - aniridie : les franges du corps ciliaire sont visibles.
 - tremblement du cristallin, il n'est plus tenu que par les fibres zonulaires s'insérant au niveau de l'équateur supérieur. Il est donc déplacé vers le haut.
 - le corps vitré est trouble.
 - fond d'oeil ; la papille, à peine visible, semble normale.
 - le tonus oculaire est normalisé sous pilocarpine.
 - l'acuité visuelle, après correction avec un verre de + 12 dioptries, est de 1/25.
-

ont trouvé huit enfants atteints dans trois familles différentes, en Colombie britannique.

FAMILLE I

Les trois enfants sont homocystinuriques.

Cas 60 : chez la fille aînée, on signale une myopie à l'âge de 21 mois ; aucun autre renseignement oculaire.

Le premier des garçons meurt vers l'âge de un an, d'une thrombose des deux veines rénales avec infarctissement des deux reins.

Aucun renseignement sur l'état oculaire.

Cas 61 : Les examens biologiques permettent de poser le diagnostic d'homocystinurie le quatrième jour de la vie de ce nouveau-né.

Depuis, il est traité par un régime pauvre en méthionine, riche en cystéine. A l'âge de six mois, cet enfant continue à avoir une croissance normale, et un développement psycho-moteur satisfaisant.

L'examen à la lampe à fente ne montre aucune anomalie du segment antérieur. La concentration plasmatique de la méthionine reste légèrement élevée malgré le régime et une petite quantité d'homocystine est régulièrement décelée dans les urines.

FAMILLE II

Quatre enfants ; les deux garçons sont atteints.

Cas 62, 63 : Ils présentent tous les deux, vers l'âge de cinq ans, les mêmes atteintes oculaires : déplacement bilatéral des cristallins, myopie importante.

FAMILLE III

Trois des cinq enfants sont affectés.

Cas 64 : L'ainé, âgé de 17 ans, se présente comme un Marfan avec subluxation bilatérale des cristallins.

Cas 65 : Ce jeune garçon ressemble étrangement à son frère aîné.

Cas 66 : La petite soeur présente les mêmes troubles oculaires que ses frères.

OBSERVATIONS PUBLIEES

PAR

WERDER, CURTIUS, TANCREDI, ANDERS, PRADER

- 1966 - (87)

FAMILLE I

Deux enfants, le frère aîné, âgé de onze ans est normal.

Cas 67 : Sa soeur, née le 10 mai 1957, a consulté à l'âge de trois ans pour vision défectueuse.

On a noté : une myopie importante
des cristallins sphériques et subluxés.
Evolution : de multiples discissions du cristallin de l'oeil droit ont été réalisées sans grand résultat. Des reliquats cristalliniens occupent toujours l'orifice pupillaire. Du fait de la diminution de l'acuité visuelle, l'enfant est admis dans une école d'aveugles, à sept ans.
Là, on observe une luxation progressive du cristallin gauche dans la chambre antérieure.

FAMILLE II

Cas 68 : Cet enfant du sexe féminin, née le 8 septembre 1958, a été d'abord considérée comme un syndrome de Marfan. C'est l'examen biochimique de ses urines qui permet de rectifier le diagnostic.
A cinq ans, on a observé une microsphérophakie s'accompagnant d'un léger déplacement et d'une myopie sévère.
L'électrorétinogramme est normal.

Cas rapporté par E. M. BRETT -1966 - (13)

Cas 69 : Garçon né en 1958.
A l'âge de quatre ans, on a découvert une subluxation

bilatérale.

Il est hospitalisé à six ans pour bilan général.

L'examen oculaire fournit les données suivantes :

- luxation en arrière et inféro-na-sale des cristallins.
- iridodonésis bilatéral important.
- strabisme convergent droit.
- papilles normales.

KOMROWER, LAMBERT, CUSWORTH et WESTALL
(51)

publient en 1966, les premiers résultats qu'ils ont obtenus avec un régime synthétique;

Dans une famille où deux enfants (cas 70, 71) étaient atteints d'homocystinurie et présentaient tous les signes cliniques de la maladie, est né, en 1964, un sixième enfant.

Grâce aux examens biochimiques le diagnostic d'homocystinurie a été affirmé dès les premiers jours de sa vie (cas 72). Ce nouveau-né a été mis immédiatement à un régime synthétique riche en cystéine et pauvre en méthionine. Il n'a jamais reçu de cystathionine. Actuellement, il est âgé de 27 mois et son développement psycho-moteur est normal. Aucun signe clinique de la maladie n'est encore apparu.

LIEBERMAN, PODOS, HARSTEIN -1966- (56)

rapportent deux cas ayant présenté une hypertonie aigüe.

Cas 73 : T. B., caucasienne, de sexe féminin est examinée pour la première fois en Octobre 1960, à l'âge de 3 1/2 ans.
Elle présente une myopie de - 7,00 dioptries.
ses yeux sont bleus. On note un iridodonésis.
Les fonds d'yeux sont normaux.

En février 1963, les deux cristallins sont en subluxation inférieure.

En novembre 1963, se déclare une hypertonie aiguë de l'oeil gauche.

L'oeil droit présente une ectopie cristallinienne, la chambre antérieure est profonde, le tonus est normal.

L'oeil gauche présente un oedème cornéen. La chambre antérieure est étroite; la pupille dilatée, areflexique. Le tonus, pris au doigt est augmenté. Le blocage pupillaire rebelle au Diamox° et à l'urée par perfusion veineuse, fait intervenir sous anesthésie générale.

C'est alors que le cristallin passe en arrière dans le vitré; on instille des myoptiques et l'intervention est remise.

En février 1965, l'enfant fait une hypertonie, aiguë à droite, le cristallin étant partiellement luxué dans la chambre antérieure.

l'hypertonie est rebelle aux mydriatiques et au Diamox°.

Il est pratiqué une iridectomie à XII h au couteau de Ziegler. Le cristallin passe en arrière, et on instille des myoptiques.

Un mois après : V. O. D. : 2/10

V. O. G. : 1/10

Les antécédents n'ont rien de particulier, il n'existe pas de consanguinité des parents; de même, l'examen somatique est normal.

Il s'agit d'un sujet blond, de bonne constitution, qui présente une rougeur des pommettes.

Le test de Brand est positif. La chromatographie des acides aminés révèle la présence de cystine et d'homocystine.

Cas 74 :

J. S. , sexe masculin, 40 ans.

Le 28 février 1965, le malade est vu pour une hémorragie vitréenne de l'oeil gauche après un traumatisme, chez un sujet dont la vision a commencé à baisser dès l'âge de vingt ans.

En 1955, il avait subi une extraction intracapsulaire à gauche ; huit mois après : survenue de douleurs de l'oeil droit, avec hypertonie aigüe, cristallin luxé. Une extraction est pratiquée avec un mauvais résultat visuel. Il existait de ce côté, un décollement de rétine pour lequel le malade refusa l'intervention.

En février 1965 : V. O. D. = 0

V. O. G. = 1/10

- oeil droit : décollement ancien réappliqué :
- oeil gauche: vitré trouble et hémorragie rétinienne supérieure ;
décollement rétinien inférieur.

Les antécédents personnels sont sans particularité.

Il n'existe pas de consanguinité. Un frère aurait présenté des accidents de thrombose vasculaire, une ectopie cristallinienne avec cataracte bilatérale. Le sujet présentait une hypertension artérielle à 18/9, 5.

Le test de Brand était positif ainsi que la chromatographie.

Ces auteurs rapportent deux cas d'homocystinurie avec ectopie cristallinienne qui présentent la particularité d'avoir été observés dans une famille de race noire.

Cas 75 : Une jeune fille de race noire, âgée de 15 ans, consulte pour l'installation brutale, cinq semaines après une baisse importante de la vision, d'une douleur oculaire.

Cette enfant aurait eu une bonne vision, jusqu'à l'âge de huit ans, âge auquel elle a commencé à éprouver des difficultés pour lire.

Un an auparavant la prescription d'une paire de lunettes avait amélioré la vision.

A l'examen : V. O. D. = 0

V. O. G. = 5/10 avec + 15, 25.

oeil droit : luxation antérieure. TOD = 9/5, 5 (S)
luxation postérieure en position inférieure.

L'examen général indique qu'il s'agit d'un sujet de grande taille, asthénique, anxieux. Le Q. I. est abaissé. Les extrémités sont minces, les doigts longs et fins. On observe une diminution de l'adiposité sous-cutanée. Les muscles sont tenus et peu développés. La voute palatine est ogivale.

L'examen cardiaque met en évidence un souffle systolique traduisant une insuffisance mitrale.

La voute crânienne est étroite. La malade en outre, est atteinte de bronchite chronique.

Le premier diagnostic posé fut celui d'un syndrome de Marfan, puis les examens biologiques orientèrent vers l'homocystinurie. Le caryotype était normal.

le traitement appliqué fut : énucléation de l'oeil droit, port d'une correction à gauche.

Un an après, la malade est revue avec une luxation antérieure et un glaucome aigu de l'oeil gauche évoluant depuis 36 heures.

L'extraction du cristallin gauche entraîne une perte de vitré et ultérieurement une ascension pupillaire. Une catacracte secondaire doit faire pratiquer une discision.

V. O. G. = 2/10.

Examen anatomo-pathologique de l'oeil droit :

Globe déformé mesurant 2,7 cm de diamètre antéro-postérieur.

Staphylome de 0,4 mm au limbe supérieur.

Le cristallin est dans la chambre antérieure.

Corps ciliaire atrophique. La rétine est dépourvue de cellules ganglionnaires et présente une dégénérescence kystique. La papille est excavée, atrophique.

Le cristallin présente une cataracte sous-capsulaire.

Cas 76 :

Soeur de la précédente, âgée de onze ans.

Elle est vue pour la première fois alors qu'elle souffre depuis trois semaines de l'oeil gauche.

V. O. D. = 0

- oeil droit : luxation postérieure du cristallin.
papille excavée, atrophique.
staphylome du limbe supérieur.

V. O. G. = vague PL.

- oeil gauche : luxation antérieure du cristallin.
staphylome du limbe supérieur.

T. O. G. = 3/7,5 (S).

Evolution : V. O. D. G. = 0

L'examen général était normal.

Dans la même famille, une soeur de cinq ans, un

frère de sept ans présentent un iridodonésis, une myopie forte, mais pas de retard mental. Ils présentent une réaction de Brand positive.

rapportent un cas ayant été traité par extraction bilatérale des cristallins subluxés.

Cas 77 : Gabriel V.... a huit ans, en 1966.
En 1962, il avait été vu pour baisse de la vision.
Il s'agissait d'un enfant débile dont la vision n'a pu être chiffrée.
La skiascopie montrait une myopie bilatérale de - 12.00.
On observait une sphérophakie et une subluxation.

Par ailleurs, le tableau clinique et biologique était net.

Des luxations répétées des cristallins dans la chambre antérieure s'accompagnaient d'hypertonie. Elles firent pratiquer l'extraction bilatérale des cristallins, sans incidents, hormis un peu de vitré à gauche. Dans les suites, une suspicion de désinsertion rétinienne à l'oeil gauche est infirmée par l'examen au verre à miroirs qui permet de voir des déplacements pigmentaires, un décollement postérieur du vitré, une membrane gris-blanchâtre sur les procès ciliaires.

rapportent un cas d'homocystinurie familiale avec altérations carotidiennes, luxations des cristallins.

Cas 78 : Une jeune fille de vingt ans, souffre de malaises, de céphalées, vomissements depuis quinze jours.

Antécédents : à sept ans : hémiplégie gauche.

à 18 ans : luxation du cristallin droit.

microsphérophakie et ectopie cristallinienne gauche.

Hypertension artérielle oscillant entre 17 et 20 de maxima.

A l'examen : Facès vieillot, flush malaire, papules du visage, nombreux cheveux blancs. Les doigts et les orteils sont un peu longs sans arachnodactylie. Il existe une scoliose dorsale. La taille est normale : 1,57 m.

Sur le plan cardio-vasculaire :

hypertension à 20/10, souffle systolique en écharpe, sans irradiation axillaire ni frémissement. Electro-cardiogramme normal.

L'examen neurologique :

montre les séquelles de l'hémiplégie gauche ; atrophie musculaire du membre supérieur gauche, des réflexes ostéo-tendineux vifs, pas de signes de Babinski. Il existe une hypoesthésie de l'avant-bras et de la main gauche. Le crane est asymétrique. Le QI est entre 50 et 60.

L'électroencéphalogramme montre des

des ondes lentes temporo-frontales gauches.
L'artériographie montre une thrombose de la carotide interne droite à la sortie du siphon. La carotide interne gauche est thrombosée au niveau du cou. La vertébrale droite est dilatée. La vertébrale gauche irrigue les deux syphons.

Le diagnostic d'homocystinurie est confirmé par la réaction de Brand, la chromatographie des acides aminés.

Sous l'effet d'un régime sans méthionine, la réaction de Brand se négative.

L'étude de la famille révèle :

- 2 enfants morts en bas âge.
 - l'un à 8 mois , par insuffisance respiratoire aigüe,
 - l'autre in utéro.
 - Parmi les neuf membres vivants de la famille :
 - un frère de 20 ans.
 - deux soeurs de 12 et 19 ans ont une réaction de Brand positive.
 - les parents ne sont pas consanguins.
-

publie trois cas d'homocystinurie avec manifestations oculaires, dont deux observés dans une même famille.

FAMILLE I

Cas 79 : Jeune garçon de trois ans hospitalisé pour luxation du cristallin dans la chambre antérieure avec hyper-tonie, à l'oeil droit.
L'extraction médiate du cristallin est pratiquée avec une minime issue du vitré. Le cristallin est petit et sphérique. Les suites opératoires sont simples.

A gauche, il existe également une microsphérophakie ; le fond d'oeil est normal.

Un mois après, luxation du cristallin gauche, dans la chambre antérieure, qui est extrait immédiatement sans issue de vitré, avec des suites opératoires simples.

Sur le plan oculaire, les anomalies se résument à une microsphérophakie avec luxation bilatérale dans la chambre antérieure.

Sur le plan général : retard psycho-moteur, trouble de la marche qui se fait " en canard".

Les cheveux sont blonds, fins, secs. Les joues présentent des télangiectasies.

On note une coxa vara, un genu valgum et un pied creux bilatéral.

Il n'existe pas d'autre anomalie, en particulier cardio-vasculaire ou neurologique.

Les plaquettes sont augmentées, et très adhésives. La réaction de Brand est positive. L'électrophorèse montre la présence d'homocystine.

Les parents sont cousins germains. Ils ont six

enfants ; le jeune malade était l'avant dernier;

Une soeur aînée (cas 80) de 17 ans est homocystinurique.

Un frère âgé de 16 ans est épileptique ; ses urines sont normales.

Un autre frère et deux soeurs sont bien portantes. Leur réaction de Brand est négative.

Cas 80 : Soeur du précédent, âgée de 17 ans, a été considérée comme un syndrome de Marfan jusqu'à ce que le diagnostic porté chez son frère fasse examiner ses urines.

A l'âge de sept ans, luxation du cristallin gauche dans la chambre antérieure. Le cristallin est extrait en totalité avec une légère issue de vitré. Les suites opératoires sont simples en dehors d'une petite inclusion de l'iris dans la cicatrice.

A droite, le cristallin est luxé dans le vitré, le tonus est normal. La vision : 4 à 5/10 avec + 8.

A gauche, en 1960, on observe une atrophie choroïdienne avec pigmentation en périphérie et dans le secteur inférieur, une atrophie optique, un réseau vasculaire rétinien filiforme.

L'acuité visuelle est inférieure à 1/10, le tonus est normal.

Sur le plan général :

Les modifications morphologiques sont comparables à celles du cas précédent, avec en plus, une cyphoscoliose et un pectus excavatus. Le retard psychomoteur est considérable, le QI est autour de 40.

Les autres examens cliniques et paracliniques sont

normaux. Les plaquettes ne sont pas augmentées, pas plus que leur adhésivité.

Cas 81 :

Petite fille née en 1961.

Elle est examinée en 1964 pour strabisme divergent. On note alors que les cristallins sont sublaxés vers le haut avec microphakie.

En 1965 : discision du cristallin droit, puis quelques mois plus tard, luxation du cristallin gauche dans la chambre antérieure avec hypertonie.

L'extraction du cristallin est tentée à l'anse.

Une rupture capsulaire survient mais les masses sont évacuées dans leur totalité. Les suites opératoires sont satisfaisantes.

Quelque temps après : deuxième discision du cristallin droit.

Au bout de quelques mois : VOD = 2/10 avec + 8, orifice pupillaire libre en grande partie, fond d'oeil et tension oculaire normaux.

Oeil gauche : acuité supérieure à 2/10 avec + 800, segment antérieur calme, pupille libre, bien dilatée, fond d'oeil et tension oculaire normaux.

Sur le plan général : on note un genu valgum, des pieds plats, et un léger pectus excavatus, mais ni retard mental, ni troubles de la marche.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Les parents en bonne santé ne sont pas consanguins.

rapportent dix cas observés au cours de l'étude de 8 familles, où l'on retrouve des sujets présentant par ailleurs cataracte congénitale et aniridie.

Dans ces dix cas, la réaction de Brand était positive.

FAMILLE I

Cas 82 : Homme de 43 ans, de race européenne, il est vu en 1964, accusant une mauvaise vision depuis l'âge de six ans, qui s'est aggravée récemment à gauche.

Il présente une ectopie cristallinienne bilatérale, une catacracte nucléaire dense à droite, une atrophie irienne bilatérale. A gauche, il existe un décollement rétinien inférieur.

Il fut pratiqué l'extraction du cristallin droit et, dans les suites, on put noter la présence d'un kyste rétinien de l'oeil droit.

FAMILLE II

Cas 83 : Jeune garçon de race noire, âgé de six ans, il est examiné en 1962 et présente une cataracte nucléaire foetale bilatérale, dense.

Le père et deux collatéraux présentent une cataracte congénitale.

FAMILLE III

Cas 84 : Jeune garçon de race noire, âgé de trois ans, examiné en 1959, atteint de cataracte bilatérale depuis la naissance, avec retard mental important.

FAMILLE IV

Dans cette famille de six enfants, trois présentent une ectopie cristallinienne avec cataracte congénitale, atrophie optique, dont deux ont une réaction de Brand positive (cas 85 et 86). Les trois autres sont apparemment sains.

FAMILLE V

Cas 87 : Fillette de cinq ans, de race blanche examinée en 1952, pour catacracte congénitale bilatérale, atrophie optique, avec Q.1 très perturbé.

FAMILLE VI

Sur cinq enfants nés d'une mère présentant une aniridie et d'un père atteint d'une affection oculaire non diagnostiquée (peut-être aniridie ?) :

- deux enfants présentent aniridie, ectopie cristallinienne, cataracte congénitale, réaction de Brand positive (cas 88 et 89).
- un présente une craniosténose avec atrophie optique, réaction de Brand positive (cas 90).
- un est profondément débile, sans qu'on ait la notion d'anomalies oculaires notables.

FAMILLE VII

Cas 91 : Jeune fille de 19 ans, de race blanche ; le premier examen, en 1961, montrait une ectopie avec microsphérophakie. De corpulence trapue, elle mesurait 1,37 mètres, pour 41 kilogs.

Rapportent un cas avec consanguinité des parents.

Cas 92 : Fillette âgée de deux ans hospitalisée en pédiatrie en Mars 1963 pour état de mal asthmatique.

L'examen ophtalmologique met en évidence, aux deux yeux : iridodonésis, ectopie cristallinienne, myopie forte.

En 1967, la fillette présente une dilatation des bronches. L'examen ophtalmologique permet de constater une subluxation bilatérale, une myopie de - 25. Le fond d'oeil est normal hormis une inversion papillaire. Le tonus est à 15 mm HG aux deux yeux. Il s'agit d'une enfant rondelette, de taille normale, qui marche les jambes écartées en talonnant. Elle ne présente pas de télangiectasies, ni coxa vara, ni pied creux, ni genu valgum. Les radiographies osseuses sont normales. Le psychisme est normal ainsi que le coeur, cliniquement et électriquement. Les cheveux sont châtain clair, abondants.

Les épreuves biologiques, réaction de Brand et chromatographie des acides aminés, sont concluantes. Les parents sont cousins germains. Trois frères et soeurs présentent une réaction de Brand positive, mais sans anomalies oculaires.

Rapportent une observation (cas 93) d'homocystinurie avec ectopie bilatérale où des épisodes d'hypertonie ont conduit à pratiquer une extraction des cristallins.

Il s'agit d'un garçon de neuf ans, débile mental et atteint d'une ostéochondrite bilatérale des hanches.

Les troubles oculaires ont commencé à l'âge de cinq ans, en 1964, quand se déclara une hypertonie aiguë de l'oeil gauche.

A l'examen :

- Le cristallin droit était subluxé en bas et en dehors.
- le cristallin gauche luxé en bas dans le vitré, l'équateur supérieur apparaissant dans l'aire pupillaire.

Sous hypotonisants, le tonus se normalisa et le cristallin gauche, transparent, d'un diamètre de 6 mm, fut extrait à la pince sans incident ; les suites furent simples.

Deux semaines après, la luxation du cristallin droit dans la chambre antérieure conduisit à l'extraction qui, malgré une issue de vitré, eut des suites simples.

L'examen pédiatrique à l'âge de huit révèle un Q.I. de 0,42. L'enfant craintive, instable, mesure 1,35 mètre. Sa morphologie est massive, trapue, les cheveux sont bruns, les pommettes rouges. Elle marche "en canard", lourdement penchée en avant, le buste à demi fléchi. Elle présente un genu valgum, des genoux globuleux, une ostéochondrite de la hanche, des pieds creux, une voûte palatine ogivale. On note une limitation de l'élévation des bras, de la supination, de la flexion des jambes. L'examen neurologique est normal.

Sur le plan oculaire :

- Légère photophobie, strabisme divergent (X^{+20})
- V.O.D. supérieure à 4/10 avec + 8

- V.O.G. supérieure à 2/10 avec + 8.
 - au fond d'oeil : inversion papillaire, atrophie chorioretinienne juxta-papillaire du secteur temporal.
 - Le segment antérieur est calme, le tonus normal.
-

Rapporte huit cas d'homocystinuriques ayant présenté une hypertonie par blocage pupillaire.

Cas 94 : Ce garçon, né le 21 Octobre 1957, consulte en pédiatrie en 1962 pour retard mental et le diagnostic d'homocystinurie est posé.

En 1963, on note une ectopie bilatérale avec shérophakie.

En janvier 1965, une luxation complète du cristallin gauche dans la chambre antérieure évoluait depuis un mois. Un traitement médical est institué : héparine, diamox, ésérine.

Le jour suivant, la cornée est trouble, le globe dur, la pupille en myosis serré. On dilate alors à l'adrénaline à 1 %. Le cristallin repasse dans la chambre antérieure, d'où il est extrait à l'anse, sans issue de vitré.

Trois mois plus tard, l'oeil droit est à son tour irrité avec hypertonie. Le cristallin repasse en arrière et on resserre la pupille par de l'ésérine.

Après ces épisodes, les yeux sont redevenus calmes, avec une vision médiocre.

L'enfant est sujet à des infections pulmonaires et présente une insuffisance cardiaque.

Une soeur née en 1960, présente une ectopie bilatérale avec chambre antérieure étroite; sa vision est bonne, elle n'a jamais fait d'hypertonie.

Cas 95 : Cette femme, née le 7 Octobre 1939, est vue en Avril 1965 pour une vision trouble de l'oeil gauche

avec douleurs depuis trois semaines, dont c'est le premier épisode.

V. O. D. = 2 à 3/10

V. O. G. = les doigts.

A gauche, la cornée est trouble, la pupille fixe, dilatée.

Le tonus est très augmenté aux deux yeux.

Le traitement par Diamox et myotiques entraînent une baisse du tonus de l'oeil droit qui redevient normal en une heure, celui de l'oeil gauche se normalisant le lendemain seulement, avec persistance de la mydriase.

Le diagnostic d'homocystinurie a été porté sur les critères biologiques et l'enfant est sorti avec un traitement médical et un régime.

En novembre 1966, la malade est revue. Elle fait des poussées d'hypertonie. V. O. D. G. = les doigts. Les deux cristallins sont cataractés et luxés, les pupilles fixes, dilatées. Le tonus est normal aux doigts.

Un frère est décédé à l'âge de six ans, débile et mal voyant.

Un frère présente une ectopie, une myopie forte, mais n'a pas fait d'hypertonie.

Trois frères et une soeur sont indemnes.

Un oncle maternel présente une cataracte congénitale ; il a huit enfants, tous atteints de cataracte congénitale ; aucun n'a de stigmates biologiques d'homocystinurie.

Cas 96 : Ce garçon, né le 10 Octobre 1947, est vu pour la première fois en 1960 et on porte le diagnostic de

subluxation cristallinienne bilatérale. On note un retard mental important. Il lui est prescrit des verres de myope.

Quand il est revu en 1965, l'oeil gauche est douloureux depuis trois jours. La cornée est trouble, le cristallin occupe la pupille dilatée.

A gauche, on note un iridodonésis.

Sur le plan général : Débilité mentale, arachnodactylie, genu valgum, mais surtout, une tension artérielle à 20/10, 5.

Après traitement médical (Diamox, Héparine, glycérol), le cristallin est extrait en totalité à la pince, sans issue de vitré.

Au premier pansement, l'oeil avait bon aspect. Mais survient une hypertension artérielle avec urémie, vomissements hémorragiques ; au quatrième jour, il existe un hyphéma total, un large hématome de la fesse.

Le malade est passé en réanimation, la tension artérielle étant à 20/15 et l'urée sanguine à 2,74 g. La valeur globulaire à 39 % imposa une transfusion sanguine. Le traitement par l'héparine en sous-cutanée, entraîna la régression de l'hyphéma et de l'hématome fessier.

En octobre 1966, l'oeil droit est calme, le fond d'oeil droit normal.

- V. O. D. = 3 à 4/10 avec (165° + 1,00) + 14,00
- V. O. G. = 2 à 3/10 avec (75 ° - 2,00) - 14,00.

Le jeune malade est fils unique. Un cousin du côté paternel aurait eu une ectopie cristallinienne.

Cas 97 : Ce garçon de quatre ans est vu en 1963 pour une mauvaise vision.

Il est né prématurément le 24 avril 1959, pesant 1,550 g. La réfraction sous atropine est de -14,00 ODG, correction qui lui est prescrite. Les fonds d'yeux sont apparemment normaux.

En 18 mois, l'enfant a été vu trois fois sous atropine, la myopie évoluant. Il n'a pas été, à cette époque, signalé d'ectopie. L'aspect de l'enfant a été trouvé normal, ainsi que la Q. I.

En Mars 1966, la luxation antérieure du cristallin droit avec hypertonie, entraîne hospitalisation.

Un traitement par Diamox et myotiques, fait repasser le cristallin en arrière.

Le diagnostic d'homocystinurie est confirmé par les examens biologiques. L'enfant sort avec une prescription de myotiques.

En avril 1966, le cristallin droit passe dans la chambre antérieure et il est pratiqué une extraction à l'ance qui entraîne une abondante issue de vitré. Il existait au premier pansement un hyphéma complet qui se résorba en une semaine.

Deux mois après, l'oeil gauche était rouge depuis trois jours, mais non douloureux, quand le malade a été revu.

Il présentait une luxation antérieure, sans hypertonie. Le cristallin repassa en arrière, sous l'effet des myotiques, mais la luxation antérieure récidiva avec hypertonie importante, douleurs et vomissements.

Après administration de substances hypotonisantes

par voie générale, avec anneau de Flieringa, l'extraction à l'anse s'accompagna d'une considérable issue de vitré.

En Octobre 1966 : VODG = 3 à 4/10 avec correction d'aphake.

En décembre 1966, survint un décollement de rétine de l'oeil droit.

Cas 98 : Ce garçon, né le 2 mars 1949, a subi en 1959, une énucléation de l'oeil gauche pour glaucome absolu. Un mois après, il a du subir l'extraction du cristallin droit après hypertonie par blocage pupillaire.

L'acuité visuelle post-opératoire est de 5/10 avec correction.

Un cousin, décédé à 17 ans, présentait une ectopie.

Cas 99 : Cette fillette, née le 27 Septembre 1957, de grande taille, est blonde, ses cheveux sont fins, elle présente une arachnodactylie avec genu valgum. Son retard mental est manifeste.

En 1961, le diagnostic de syndrome de Marfan avec ectopie bilatérale est posé.

En Mai 1965, une hypertonie aiguë par blocage pupillaire fait tenter l'extraction du cristallin droit. Il y a issue de vitré et le cristallin repasse en arrière.

En Mars 1966, une hypertonie aiguë de l'oeil gauche traitée par injection rétrobulbaire d'alcool.

Finalement à droite, la vision et le tonus restent bons, le cristallin luxé en bas et en arrière.

L'oeil gauche, buphtalme, a une vision nulle.

Cas 100 = Cet enfant présente un aspect d'homocystinurique. Les cristallins sont déplacés en nasal supérieur.

Par ailleurs, l'examen est normal.

Les cas 99 et 100 ont vu l'adhésivité de leurs plaquettes diminuer de 80 à 90 % par un traitement à la vitamine B 6.

ordre de publication	déplacement bilatéral du cristallin	luxation dans la chambre antérieure	luxation dans le vitré	microsphérophakie	extraction	discision	myopie	hypertonie	décollement rétinien	atrophie optique
1	+				+		+	+	+	
2	+									
3	+						+			
4	+									
5	+			+			+			
6	+									
7	+	+			+			+		
8	+				++					
9	+						+			
10	+									
11										
12										
13	+	+			+		+	+		
14	+	+					+			
15	+	+		+				+		
16	+	+						+	+	
17	+									+
18	+									
19	+				++					
20	+				++				++	

aux deux yeux = ++

ordre de publication	déplacement bilatéral du cristallin	luxation dans la chambre antérieure	luxation dans le vitré	microsphérophakie	extraction	discision	myopie.	hypertonie	décollement rétinien	atrophie optique
21	+						+			
22	+									
23	+				++					
24	+				+			+	+	
25	+									
26	+									
27	+			++	+					
28	+				++					
29	+									
30	+									
31	+							++		
32	+									
33	+									
34	+				++					
35	+									
36	+				++					
37	+				++					
38	+									
39	+									
40	+									

ordre de publication	déplacement bilatéral du cristallin	luxation dans la chambre antérieure.	luxation dans le vitré.	microsphérphakie.	extraction	discision	myopie.	hypertonie	décollement rétinien	atrophie optique
41	+								+	
42	+				+	+		+		
43	+				+	+				
44	+				+					
45	+							+		
46	+				+	+				
47	+									
48	+									
49	+									
50	+				++				+	
51	+									
52	+									
53	+				++		+	+		
54	+									
55	+									
56	+	++			++			++		++
57										
58	+									
59	+							++		
60							+			

ordre de publication	déplacement bilatéral du cristallin	luxation dans la chambre antérieure	luxation dans le vitré	microsphérophakie	extraction	discision	myopie	hypertonie	décollement rétinien	atrophie optique
61										
62	+						+			
63	+						+			
64	+									
65	+									
66	+									
67	+	+		+		+	+			
68	+			+			+			
69	+						+			
70	+						+			
71	+						+			
72										
73	+	+	++				+	+		
74		+			++			+	+	
75		+	+		+	+		+		+
76		+	+					+		+
77	+	++		+	++		+	++		
78	+		+	+						
79	+	++		++	++			+		
80	+	+	+		+					+

ordre de publication	déplacement bilatéral du cristallin	luxation dans la chambre antérieure.	luxation dans le vitré	microsphérophakie	extraction	discision	myopie	hypertonie	décollement rétinien	atrophie optique
81	+	+			+	+		+		
82	+				+				+	
83										
84										
85	+									+
86	+									+
87										+
88	+									
89	+									
90										+
91	+			++						
92	+						+			
93	+	+	+	+	+			+		
94	+	+	++	++	+			++		
95	+	++						++		
96	+	+			+		+	+		
97	+	++	++		++		++	++	+	
98	+				+			++		+
99	+		+					++		
100	+									
100	87	20	10	11	32	6	21	26	9	10

le syndrome général

Cliniquement l'affection est caractérisée par l'association, à un retard mental, des anomalies morphologiques et fréquemment des accidents thrombo-emboliques, de troubles oculaires quasi-constants.

Le diagnostic, biologique, repose sur la mise en évidence d'homocystine dans les urines.

A) CLINIQUE

I - Les signes oculaires :

Syndrome essentiel, principalement constitué par une ectopie cristallinienne bilatérale ; Notre travail lui étant particulièrement consacré, nous l'étudierons en détail plus loin.

2 - Le retard mental :

Il fut à l'origine de la découverte de la maladie. Il est fréquent, mais non constant (SHIMKE) (78). Le plus souvent, il est modéré, entraînant des débilités moyennes ou légères. Sa cause est inconnue ; Plusieurs facteurs ont été incriminés : le blocage enzymatique lui-même avec les perturbations biologiques qu'il entraîne et accessoirement l'amblyopie, les thromboses vasculaires cérébrales.

Fréquemment, on note des antécédents de convulsions (1/4 des cas environ) et il existe souvent des anomalies électro-encéphalographiques polymorphes.

On note également quelques signes neurologiques dissociés : spasticité, signe de Babinski, difficulté pour monter les escaliers, pour ramasser les objets sur le sol. Les difficultés de la marche, qui est hésitante, avec démarche "en canard", ou "à la Charlot", semblent dues plus aux anomalies de l'appareil locomoteur qu'à un trouble neurologique.

3 - Les anomalies morphologiques :

Les déformations squelettiques sont caractéristiques :

La taille est normale, ou élevée, avec genu valgum, pied creux, déformation thoracique (pectus carinatum ou excavatum), palais ogival, articulations globuleuses.

Un aspect dolichosténomélique avec arachnodactylie rend parfois le diagnostic difficile avec la maladie de Marfan, (1/4 des cas environ).

Toutes ces déformations squelettiques qui sont diversement associées se constituent progressivement au cours de la croissance.

Plusieurs de ces sujets ont un aspect particulier : cheveux blonds, fins et soyeux, iris clair, rougeur des pommettes avec télangectasie, livedo cutané sur la face d'extension des articulations.

4 - Les complications vasculaires :

Ce sont celles qui déterminent à la fois, l'originalité et la gravité de la maladie. Elles peuvent survenir à tout âge. DUNN signale le décès d'un enfant homocystinurique de onze mois par thrombose rénale bilatérale, cérébrale et pulmonaire. La topographie de ces thromboses est variée et peut réaliser des tableaux si divers, qu'il est impossible de les décrire succinctement. Elles peuvent atteindre les vaisseaux de tout calibre, appartenant indifféremment au système artériel ou veineux, à la grande ou à la petite circulation.

La pathogénie de ces accidents est discutée : dans certains cas on a mis en évidence des lésions histologiques de la paroi des vaisseaux à type d'endartérite (SHIMKE, CAREY) (78). Dans d'autres cas, on a noté une augmentation de l'adhésivité plaquettaire (MAC DONALD) (58).

Plusieurs observations comportent une hypertension artérielle permanente chez des sujets jeunes (BADETTI)(2),(SHIMKE)78.

dont le mécanisme aurait pour origine des lésions vasculaires rénales.

B) RADIOLOGIE :

Elle retrouve les déformations squelettiques, mais peut montrer également d'autres signes :

- ostéoporose diffuse qui peut être responsable de fractures spontanées ;
- cyphoscoliose ;
- les métaphyses sont élargies, l'interligne métaphyso-épiphysaire n'est pas rectiligne et s'enfonce en coin dans la métaphyse (GAUDIER) ;
- il peut exister des spicules osseux aux extrémités inférieures des deux os de l'avant bras (MOREELS) (64).

C) BIOLOGIE :

Les troubles biologiques sont le reflet du déficit enzymatique : accumulation des substances situées en aval (cystathionine et cystine).

Pratiquement, on distingue deux sortes d'examens :

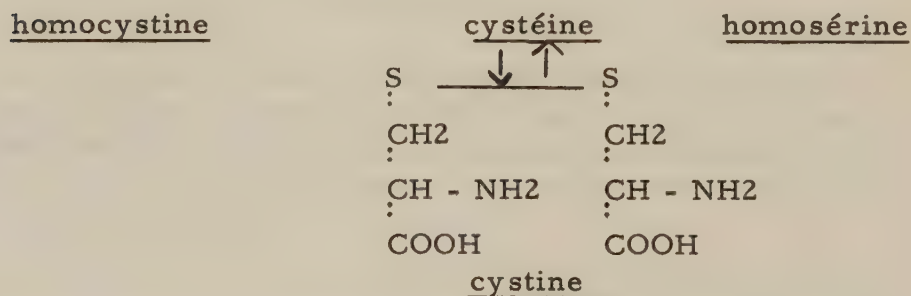
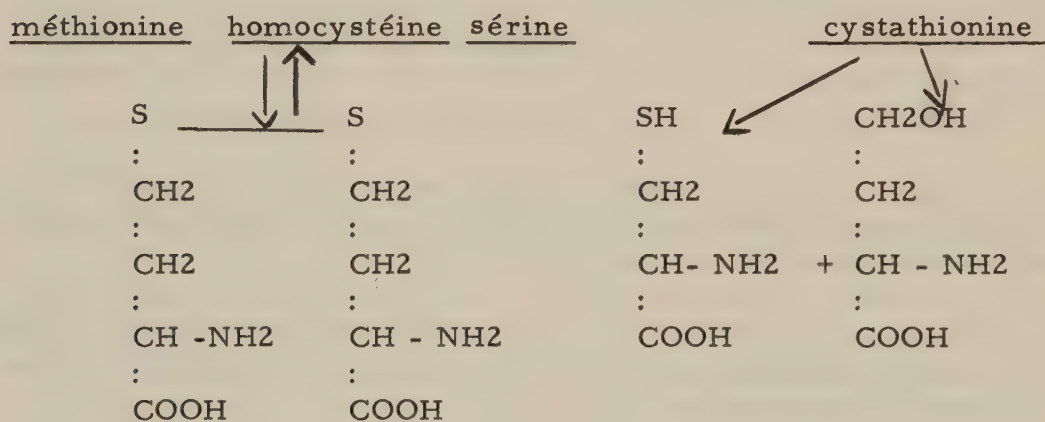
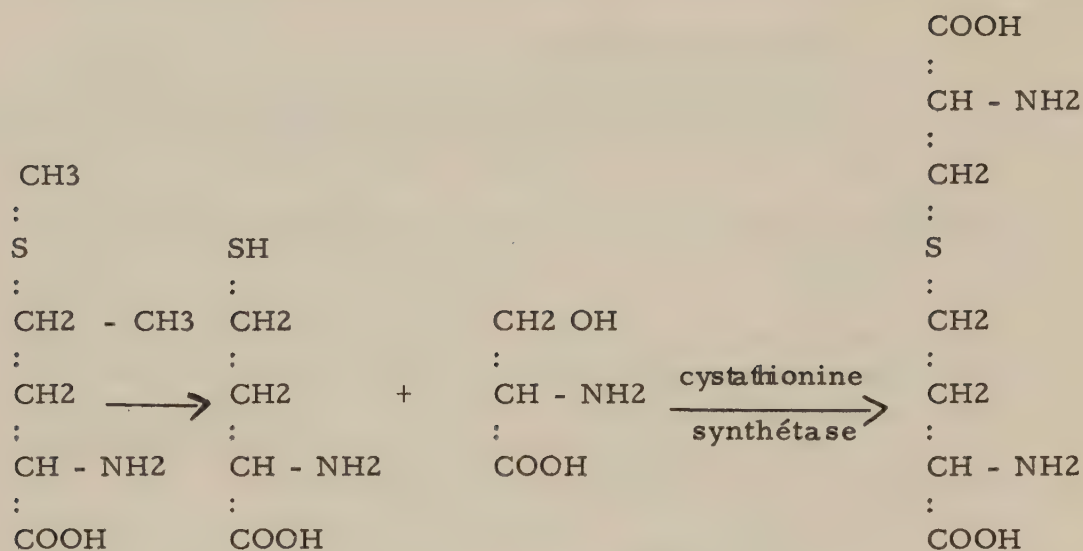
- d'une part, des épreuves d'orientation qui sont simples et qui servent au dépistage de la maladie.
- d'autre part, des épreuves de certitude qui ne peuvent être réalisées que dans des laboratoires spécialisés, mais qui sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

I - Les épreuves d'orientation :

Elles mettent en évidence la présence d'un acide aminé soufré dans les urines, sans distinguer homocystine et cystine. Ce sont la réaction de BRAND et la chromatographie bidimensionnelle des acides aminés urinaires.

II - Les épreuves de certitude :

On peut distinguer homocystine et cystine en utilisant une



METABOLISME DES ACIDES AMINES SOUFRES

électrophorèse à haut voltage des urines après peroxydation, mais les réactions fondamentales qui permettent un dosage quantitatif de l'homocystine et de la méthionine dans les urines et dans le plasma sont :

- la chromatographie sur colonne échangeuse d'ions associée à l'auto-analyseur d'acides aminés.
- plus récemment encore, la chromatographie en phase gazeuse.

Rappelons que, chez le sujet sains, l'homocystine n'est décelable ni dans les urines, ni dans le plasma et que la méthionine y est présente à des taux faibles (inférieurs à 2 mg % dans le plasma, environ 0;8 mg/24 h dans les urines).

chez l'homocystinurique :

- l'homocystinurie est très variable (de 7, 2 mg à 308 mg/24 h),
- l'homocystine dans le sérum est présente à un taux moyen de 2 à 3 mg/100 ml),
- la méthionine dans le sang est élevée (jusqu'à 6 mg/100 ml).
- la méthionine dans les urines est variable (de 2, 30 mg à 40 mg/24 h).
- l'excrétion urinaire des sulfates, de la cystathionine et de la cystine est diminuée.

D) GENETIQUE :

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique. Les hétérozygotes sont des sujets cliniquement sains. Pour certains auteurs, une épreuve de surcharge en méthionine (100 mg/kg per os et dosages de la méthionine étalés sur 24 à 48 h) permettait de les dépister. Les courbes de réponse seraient intermédiaires entre celle du sujet sain et celle du sujet homozygote (CHASE, (16), GAULL (35),). En fait, les résultats sont discordants et le seul test de certitude consiste à doser sur une biopsie hépatique l'activité de la cystathionine-synthétase. Elle est, chez l'hétérozygote, égale à environ 42 % de la normale.

FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUES
DANS L'HOMOCYSTINURIE

(d'après SPAETH G. L. BARBER G. W.) (81)

ANOMALIES GENERALES :

Ectopies	90 %
Retard mental	90 %
Peau fine	90 %
Flush malaire	90 %
Palais anormal	85 %
Cheveux fins	80 %
Genu valgum	70 %
Thrombo-phlébites	50 %
"Syndrome de Marfan"	45 %
Mort précoce	40 %

ANOMALIES OCULAIRES :

Ectopies	90 %
Myopie	90 %
Iris clair	70 %
Décollement de rétine	25 %
Cataracte	20 %
Atrophie optique	15 %
Glaucome	10 %
Hypotonie	33 %
Iritis	5 %
Kératite	5 %
Microphtalmie	3 %

le syndronne
ophtalmone de de jic pue

LE SYNDROME OPHTALMOLOGIQUE DANS L'HOMOCYSTINURIE

Les manifestations oculaires sont un des caractères dominants de la symptomatologie de l'homocystinurie.

Très souvent ce sont elles qui font évoquer le diagnostic, qui est étayé par le syndrome morphologique et général.

La constatation de deux éléments de la triade doit amener à faire pratiquer la réaction de Brand et l'étude chromatographique des acides aminés qui viendront affirmer le diagnostic.

Nous avons relevé cent cas publiés mais il est très vraisemblable que l'homocystinurie doit revendiquer une proportion moins modeste parmi les étiologies des ectopies cristalliniennes. La pratique d'une réaction de Brand chez des sujets jusque là classés comme syndrome de Marfan ou ectopie cristallinienne sans nosologie peut d'ailleurs s'avérer fructueux (SCHIMKE, Mc KUSICK, HUANG, POLLACK) (78).

L'élément majeur du tableau est l'ectopie avec subluxation ou luxation des cristallins.

Les autres sont associés avec des fréquences diverses.

I - Anomalies du cristallin et de la zonule :

A) - Ectopie et subluxation cristallinienne

1- Fréquence :

C'est le signe clinique le plus fréquent.

Il était présent chez notre malade et il est mentionné dans 87 des cent observations relevées dans la littérature. Les seuls homocystinuriques vivants connus ne présentant pas de déplacement du cristallin sont âgés de moins de dix ans, sauf le cas rapporté par MUDD (65), d'une malade de 24 ans qui excrète de l'homocystine, sans présenter d'anomalie clinique.

2 - Date d'apparition :

La subluxation semble s'installer dans les premières années de la vie : elle n'existerait pas à la naissance. L'âge moyen d'apparition semble être 4 à 5 ans. Chez un malade de CARSON (14), elle a été signalée dès l'âge de 22 mois.

Chez notre malade, elle s'est déclarée d'emblée à l'âge de neuf ans par une manifestation aiguë, et l'interrogatoire des parents n'a pas pu fournir de précisions sur la qualité de la vision auparavant.

3 - Aspect :

Il faut tout d'abord remarquer que dans la plupart des publications, la différence n'est pas faite entre l'ectopie qui est une anomalie de position du cristallin due à des altérations congénitales de la zonule, et la subluxation qui en est la conséquence. Sur le plan pratique, surtout dans les cas parlant cliniquement, les deux anomalies existent simultanément. Nous envisagerons donc, sous le terme de subluxation, les cristallins ectopiques ou subluxés.

a) la subluxation

Si elle est minime, elle se traduit par des signes indirectes : myopie, iridodonésis, inégalité de profondeur de la chambre antérieure.

Plus importante elle peut se voir directement et souvent le bord équatorial du cristallin apparaît dans l'aire pupillaire dilatée, gris sur la lueur rouge. Les conséquences fonctionnelles de ce déplacement cristallin sont essentiellement :

- un astigmatisme myopique de l'aire pupillaire non aphake, qui s'explique par le déplacement et par l'augmentation du diamètre sagittal du cristallin qui n'est plus soumis à l'action des fibres zonulaires.
- une diplopie monoculaire avec anisométrie des deux parties de la

pupille.

- le blocage pupillaire générateur d'hypertonie aiguë, suppose déjà une plus grande mobilité du cristallin et nous l'envisagerons dans le cadre des luxations complètes.

Cette subluxation est un stade de début dans l'évolution. Elle se fait dans toutes les directions, mais le plus souvent en bas et en avant.

La subluxation évolue avec une fréquence non négligeable vers la luxation totale dans la chambre antérieure ou dans le vitré ; et ceci dans un délai imprévisible, de quelques mois à plusieurs années.

Dans plusieurs cas, l'évolution du déplacement a été suivi (7.13.56.67) : elle est souvent entrecoupée d'incidents : iritis,

kératite,

hypertonie,

qui précipitent l'intervention.

b) la luxation totale dans la chambre antérieure.

Elle se reconnaît, à l'évidence, dès le premier examen. Le cristallin se présente sous l'aspect d'une goutte d'huile dans une chambre antérieure plus profonde que normalement.

Outre une myopie, cette luxation antérieure entraîne rapidement une hypertonie aiguë et un trouble cornéen au contact du cristallin. Il semble que ce soit l'évolution la plus fréquente. Elle fut le signe d'appel chez notre malade et elle est mentionnée dans la littérature dans vingt cas sur cent.

c) la luxation dans le vitré.

L'oeil dont le cristallin est luxé dans le vitré se

présente comme un oeil aphake.

Cette évolution est plus rare : dix cas sur cent.

Cette position du cristallin est d'ailleurs précaire, le cristallin repassant parfois dans la chambre antérieure, effectuant même dans certains cas plusieurs aller et retour (cas 73, 94, 97, 99).

La luxation postérieure est assez souvent bien tolérée. Certains auteurs considèrent même cette éventualité comme l'évolution souhaitable d'une luxation antérieure et s'efforcent de l'obtenir. (JOHNSTON) (48).

B) - Atteinte de la zonule de Zinn

Le support anatomique de l'ectopie cristallinienne est l'anomalie du développement de la zonule.

Le cristallin, libéré de son ligament suspenseur est subluxé ou luxé, si l'atteinte zonulaire est diffuse, ce qui semble être le cas plus volontiers dans l'homocystinurie que dans le syndrome de Marfan.

Les fibres sont fines, distendues. Leur altération peut prédominer dans certains secteurs, entraînant un déplacement - ou ectopie proprement dite - vers le secteur opposé.

Ces lésions, présentes à un très jeune âge de la vie, s'aggravent progressivement, la zonule finissant par disparaître totalement.

Dans notre observation, il persistait des fibres zonulaires à l'oeil droit que l'on voyait tendues de I h à IV h. A gauche, elles n'étaient pas visibles.

C) - Atteinte de la taille du cristallin.

Dans cette atteinte des fibres zonulaires, découle la microsphérophakie. Le relachement des fibres zonulaires entraîne physiologiquement l'accommodation, avec augmentation du diamètre antéro-postérieur et diminution des rayons de courbure.

Le phénomène est ici analogue et il existe une microsphérophakie qui entraîne une myopie avec astigmatisme et un iridodonésis.

L'accommodation est évidemment extrêmement perturbée, voire inexistante. Cette microsphérophakie n'a été signalée que dans 11 cas de la littérature (5, 15, 27, 67, 68, 77, 78, 79, 91, 93, 94.). Elle est sans doute plus fréquente qu'il ne paraît car il est souvent difficile de la mettre en évidence.

D) - La cataracte.

Semble rare, en dehors des cataractes secondaires à une complication. Cependant, GERRITSEN (38) a signalé une cataracte congénitale chez un de ses malades à l'âge de un mois (cas II) mais surtout PRESLEY et SILVERMAN (75) ont publié huit cas comportant une cataracte congénitale, dont certains sont de la même famille, ce qui fait envisager l'hypothèse d'une association fortuite.

Toutefois, JOHNSTON, publie (cas 97) une observation d'ectopie cristallinienne par homocystinurie dont un oncle présente une cataracte congénitale, ainsi que ses huit enfants ; aucun de ces neuf sujets n'excrétait d'homocystine.

Il semble difficile d'en tirer des conclusions génétiques.

Les cataractes secondaires :

- à une luxation du cristallin, en particulier dans le vitré
- à un décollement de rétine,
- à une hypertonie

Les deux premiers s'expliquent plus aisément.

II - L'hypertonie oculaire :

L'hypertonie oculaire est l'une des complications majeures du déplacement du cristallin.

A) - L'hypertonie aiguë.

Est en rapport avec la luxation antérieure du cristallin. Elle semble être d'origine mécanique, due à un blocage pupillaire. Ce mécanisme étant en cause dans les poussées d'hypertonie qu'a présenté notre malade, ne nous permettant pas de temporiser pour extraire ses deux cristallins.

L'hypertonie aiguë a été retrouvée dans 21 cas de la

littérature, dont huit rapportés par JOHNSTON qui met l'accent sur le rôle du blocage pupillaire.

B) - L'hypertonie chronique.

S'observe dans les cas où une subluxation s'installe progressivement. Il semble se produire une hypersécrétion du corps ciliaire irrité par les tiraillements sur la zonule. On invoque également le blocage de l'angle camérulaire par le cristallin qui fait pression sur la face postérieure de l'iris.

C)- le Glaucome absolu.

a conduit à plusieurs énucléations (cas 7, 17, 58, 75, 98).

III - Manifestations ophtalmoscopiques.

Les lésions chorio-rétiniennes dans cette affection ont été assez peu étudiées jusqu'à présent, en grande partie dû au fait de la grande difficulté de l'ophtalmoscopie chez ces malades.

Cependant, les quelques examens anatomo-pathologiques pratiqués les signalent et une meilleure connaissance de ces lésions les feront rechercher. En effet, il semble que ce soient les complications rétiniennes qui sont le plus à redouter chez ces malades, une fois l'extraction du cristallin pratiqué.

On relève dans la littérature l'éventualité d' :

1 - une atrophie optique.

outre les hypertonies avec excavations en rapport avec l'hypertonie au long cours, il a été signalé plusieurs cas d'atrophie optique en apparence primitive. (cas 85;86, 87, 90).

2:- une dégénérescence kystoïde de la rétine périphérique.

BARBER a insisté sur la présence de ces lésions qu'il a observées chez trois malades. Ces lésions périphériques avaient l'aspect d'un rétinischisis entouré de pigments.

L'ERG pratiqué chez une malade a montré une baisse "non

spécifique des réponses ''.

Il est certain que l'ERG présente un intérêt capital dans l'appréciation de l'état rétinien de ces malades dont on voit souvent mal le fond d'oeil.

Chez notre malade, il n'a pu être pratiqué en raison de l'opposition des parents.

3 - un décollement de rétine.

Le décollement de rétine a été signalé dans neuf cas (16, 20, 24, 41, 50, 74, 82, 97). Cette incidence serait probablement plus grande si la longévité de ces malades permettait un recul plus important.

Nous avons relevé plus particulièrement les décollements de rétine chez les sujets ayant subi une extraction ; ils sont au nombre de cinq ; (20, 24, 50, 74, 82).

Dans deux cas, le décollement rétinien est de façon certaine préexistant (74, 82). Dans un autre cas, on ne trouve pas de précision sur l'ordre chronologique des événements.

Restent deux cas (20 et 24) , dans l'un un décollement bilatéral est survenu deux ans après l'extraction des deux cristallins, dans l'autre, la rétine s'est décollée sept ans après l'extraction du cristallin.

Le décollement de rétine est donc moins fréquent qu'on pourrait s'y attendre étant donnés la luxation du cristallin et le jeune âge du sujet, l'adhérence hyalido capsulaire nette , qui a été retrouvée chez notre malade.

Il n'est pas certain que l'extraction soit responsable de ces décollements (4 décollements sur 9 n'ont pas subi d'extraction).

Il semble que les lésions dégénératives périphériques puissent être également responsables.

Chez notre malade, deux ans après l'extraction des cristallins, il n'est apparu aucun décollement de la rétine.

IV - Troubles de la réfraction.

La myopie est signalée dans un grand nombre de cas (21 cas).

Sa principale cause est la microsphérophakie et l'anomalie de position du cristallin.

Dans certains cas, il existe en outre, une myopie axiale dont on peut faire la part en considérant la correction optique nécessaire après extraction du cristallin.

Dans notre observation, la myopie était purement cristallinienne, puisque actuellement, la correction est de + 15.00.

L'échographie est certainement l'examen qui permettrait de faire exactement la part respective de ces deux facteurs.

De même, elle pourrait renseigner sur la position exacte et la taille du cristallin.

Outre les renseignements biométriques, l'échographie apporterait des renseignements précieux quant à l'état du vitré et l'éventualité d'un décollement de rétine.

V - Atteintes oculaires diverses.

Les autres atteintes oculaires décrites sont secondaires au déplacement du cristallin : iritis, atrophie irienne, kératite.

Dans notre observation, le trouble cornéen entraîne par le contact prolongé du cristallin avec la face postérieure de la cornée, a pesé dans notre décision opératoire.

ARNOTT et GREAVES (1) ont signalé une microphthalmie bilatérale (cas 5).

Plusieurs cas homocystinuriques présentant une aniridie ont été signalés (cas 58, 59) par WOLLENSACK (89) et par PRESLEY et SIDBURY (75) (Cas 88 et 89),

L'aniridie représente un facteur supplémentaire d'hypertonie.

Antennae
pentadactylae

Les examens anatomo-pathologiques sont peu nombreux.

Nous en avons trouvé neuf dans la littérature. Quatre ont été rapportés en détail par les auteurs anglais HENKIND et ASHTON (44), trois par WHITE, ARAKI, THOMSON, ROWLAND et COWEN (88), un par THOMAS, HOLLOWEL, PETERS, CORYELL et LESTER (84) et un par SINGER (79).

Ces auteurs ont fait l'étude anatomo-pathologique du cristallin, de la zônule, du corps ciliaire et de la chorio-rétine sur des globes énucléés ou sur le cristallin extrait.

Les modifications observées portent :

I - Sur le cristallin :

La subluxation, la luxation, la tendance à la microsphérophakie sont signalées mais il n'existe aucune anomalie notoire dans la structure du cristallin lui-même.

Les lésions engendrées par le déplacement sont également décrites : iritis, atrophie de l'iris, synéchies antérieures périphériques, oedème cornéen. Elles n'ont rien de spécifique.

II - sur la Zônule de ZINN et le corps ciliaire :

Les modifications anatomo-pathologiques principales siègent au niveau de la zônule et du corps ciliaire.

Pour HENKIND et ASHTON, elles peuvent être considérées comme pathognomoniques de l'homocystinurie. Ils ont découvert une homocystinurie d'après l'examen anatomo-pathologique de l'oeil énucléé pour glaucome absolu (cas 16).

Pour ces auteurs, l'atteinte de la zônule est globale ;

les fibres sont rares au niveau de l'équateur du cristallin. Elles sont rétractées à la surface interne des procès ciliaires où elles constituent un aspect de feutrage. Leur structure est granulaire plutôt que fibrillaire.

La membrane basale de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire, sur laquelle s'insèrent les fibres zônulaires, est considérablement épaissie, environ trois fois plus que normalement.

Ces modifications s'étendent jusqu'à la pars plana. Les restes de la zône et cette membrane basale sont fortement éosinophiles ainsi que PAS +.

Les fibres zônulaires anormales sont sensibles à l'alpha-chymotrypsine tandis que la membrane basale hyaline ne l'est pas.

Le corps ciliaire est atrophique. L'épithélium non pigmenté présente des plages d'atrophie associées à des plages d'hyperplasie épithéliale.

WHITE et coll. ont insisté sur :

- l'atrophie du corps ciliaire et l'orientation postérieure des procès.
- la transformation fibreuse des fibres musculaires du corps ciliaire. (cas 14).

III - Sur les modifications de la chorio-rétine :

HENKIND et ASHTON, THOMAS et coll. ont trouvé dans plusieurs cas :

- une dégénérescence kystique de la rétine périphérique (cas 2, 16, 75),
- une atrophie optique (cas 16).

THOMAS et coll. ont en outre, noté l'absence de cellules ganglionnaires (cas 75).

Et ied- penth de j'enice

Le métabolisme de la méthionine au niveau des tissus de l'oeil est peu connu. NOVER et SCHULTZE (69) ont décelé une concentration intense d'acide aminé soufré S^{38} dans la choroïde et dans les couches de cellules ganglionnaires de la rétine. DARDENNE et KIRSTEIN (21) ont étudié le transfert du soufre dans le cristallin et ont indentifié la plupart des composés du métabolisme de la méthionine dans cet organe. BARBER a démontré la conversion de la " S^{35} méthionine" en cystathionine, cystéine et glutathion dans le cristallin. Toutes ces études ne sont pas suffisantes cependant pour expliquer l'atteinte zonulaire et les modifications du fond d'oeil.

ARNOTT et GREAVES pensent que l'atteinte zonulaire est secondaire à celle du collagène. Pour cela, ils admettent que les fibres zonulaires sont de nature collagène. En fait, la plupart des auteurs ne reconnaissent pas cette origine (DUKE-ELDER, MISSOTEN). La zonule apparait plutôt (MAWAS) comme une différenciation exoplastique de toute la périphérie de la couche cellulaire de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire.

HENKIND et ASHTON (44) se basant sur les résultats de leurs examens anatomo-pathologiques, suggèrent la possibilité d'un trouble du développement des fibres zonulaires qui serait secondaire à l'absence d'un composé essentiel par suite du blocage enzymatique. D'après eux, étant donnée la présence de plages d'atrophie au niveau de l'épithélium non pigmenté, l'atteinte primitive siègerait au niveau de cet épithélium.

BARBER et SPAETH (81), WOLLENSACK (89), en 1966, ont trouvé une concentration importance de cystine dans la zonule. Pour ces auteurs, le déficit en cystine qu'on observe dans l'homocystinurie dès la naissance, serait responsable du développement anormal des fibres zonulaires.

BARBER, nous l'avons vu, a insisté sur l'existence de

lésions dégénératives kystoïdes au niveau de la rétine périphérique et sur la présence d'atrophie optique. Etant donné que le feuillet non pigmenté du corps ciliaire se poursuit progressivement au niveau de l'ora serrata par le feuillet antérieur de la rétine, la dégénérescence kystique aurait, pour BARBER, la même origine que l'atteinte zonulaire. Elle serait aussi la conséquence du déficit en cystine.

L'atrophie optique, elle, serait, toujours d'après le même auteur, le résultat d'un déficit en cystathionine, composé qui normalement est en concentration élevée dans le cerveau.

Les autres signes cliniques décrits tels que l'iritis, le glaucome, sont directement en rapport avec la subluxation ou la luxation du cristallin et ne sont pas particuliers aux troubles biochimiques.

Le Diagnostic

Les étapes du diagnostic et les conséquences thérapeutiques qui en découlent seront différentes selon que l'homocystinurie est examinée par l'ophtalmologiste ou par le pédiatre.

1 - L'enfant est vu en premier par l'ophtalmologiste.

C'est généralement pour une mauvaise vision ou parfois pour une complication telle que l'hypertonie que l'enfant lui est amené.

Il existe un déplacement bilatéral des cristallins. Devant ce déplacement et en s'aidant des signes cliniques généraux, il appartient à l'ophtalmologiste d'évoquer le diagnostic d'homocystinurie.

Certes, les examens biochimiques spécifiques permettent, en montrant la présence d'homocystine dans les urines, de poser rapidement le diagnostic. Néanmoins, il convient d'éliminer cliniquement les autres origines des déplacements cristalliniens de l'enfant.

Ces déplacements, se divisent en deux groupes :

- les déplacements acquis.
- les déplacements congénitaux encore appelés ectopies.

En pratique courante, le diagnostic différentiel ne se pose qu'avec les ectopies. En effet, chez les sujets jeunes les déplacements acquis sont essentiellement d'origine traumatique. Dans ces cas l'anamnèse, l'unilatéralité, l'existence de signes de contusion du globe permettent de poser le diagnostic sans erreur possible.

Les ectopies entrent dans le cadre de deux syndromes :

- syndrome de MARFAN
- syndrome de WEILL MARCHESANI

ou bien apparaissent isolées.

1°) le syndrome de MARFAN

- sur le plan oculaire :

Le déplacement cristallinien est également bilatéral, mais symétrique. Il se fait généralement en haut et en dehors. Il s'accompagne très fréquemment d'un ou de plusieurs colobomes cristalliniens et plus rarement d'une microsphérophtalmie.

La destruction des fibres zonulaires est ici limitée à un secteur, généralement au secteur opposé au sens du déplacement. Dans les autres régions, la zonule garde longtemps une fonction et un aspect normaux.

L'ectopie peut s'aggraver d'une subluxation progressive, mais l'évolution de cette dernière est plus lente.

- sur le plan général :

- Les modifications morphologiques sont importantes dans le MARFAN. Elles sont surtout représentées par :

- . Un allongement et un amincissement des os, surtout des os longs : dolichocéphalie, arachnodactylie.
- . Une hypoplasie musculaire avec absence presque complète du tissu adipeux sous-cutané.

Elles donnent à ces malades, trop grands et graciles, aux membres longs, un air de famille.

- Si certaines modifications morphologiques de l'homocystinurie apparaissent semblables à celles du MARFAN (cyphoscoliose, déformation du thorax), le plus souvent elles sont différentes tels : un genu valgum, un coxa vara, un pied creux bilatéral.

De même le tissu adipeux peut aussi être réduit dans l'homocystinurie, donnant alors aux membres un aspect osseux, d'où

l'impression de dolichosténomélie et d'arachnodactylie malgré des mensurations subnormales.

Cette atteinte explique bien des confusions .

- le pronostic du syndrome de MARFAN dépend également des lésions cardiovasculaires ; mais celles-ci sont essentiellement constituées par un anévrysme de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, alors que dans l'homocystinurie, il s'agit surtout d'accidents thromboemboliques.
- Enfin, dans le MARFAN, il est rare qu'il existe un retard mental et exceptionnel d'observer des troubles de la marche.
- l'hérédité est du type dominant.

2°) le syndrome de WEILL-MARCHECANI :

- atteinte oculaire :

Il existe également une atteinte de la zonule et du cristallin. La lésion zonulaire est aussi diffuse mais en plus, elle est égale sur 360 °. Ainsi, en dehors d'une luxation secondaire tardive, le cristallin reste centré.

Par ailleurs, ses dimensions sont modifiées. Son diamètre dans le sens frontal est diminué mais cette diminution est légère et régulière sans anomalie de forme de l'équateur cristallinien. Son diamètre antéro-postérieur n'est pas diminué, d'où l'aspect de sphérophakie centrée qui caractérise ce syndrome.

Dans l'homocystinurie, le cristallin apparaît également sphérique mais sa taille est diminuée et il est généralement déplacé.

- Atteinte générale.

La brachymorphie donne à ces malades un type morphologique particulier. Le sujet est petit, trapu; ses membres et ses doigts sont courts (brachydactylie). La musculature et le tissu adipeux sous-cutané sont bien développés.

Les atteintes cardio-vasculaires dans ce syndrome sont minimales, de même que le retard mental et les troubles de la marche.

L'hérédité est aussi dominante.

3°) Les ectopies isolées :

Il est classique de distinguer deux variétés génétiques d'ectopie isolée:

- l'ectopie isolée du cristallin et de la pupille : affection héréditaire appartenant au type récessif.
- l'ectopie simple du cristallin se transmettant d'après le mode dominant ou parfois récessif.

Cependant, un bon nombre de ces formes oculaires isolées rentrent dans le cadre du syndrome de MARFAN ainsi qu'en témoignent les études généalogiques poussées.

L'élimination de ces ectopies isolées est rendue difficile par le fait que dans l'homocystinurie, le déplacement peut aussi apparaître isolé. Dans ces cas, il n'existe pas de signes généraux évocateurs de la maladie. Seuls les examens de laboratoires apporteront la certitude du diagnostic.

Nous pensons que la réaction de Brand doit être pratiquée, non seulement dans les cas douteux, mais chaque fois que l'ophtalmologiste dépistera un déplacement bilatéral des cristallins chez un sujet jeune. Ce ne sera qu'en cas de réaction de Brand positive, que des examens complémentaires seront mis en route pour identifier l'homocystine, en particulier l'étude électrophorétique des acides aminés et la peroxydation.

Dès qu'un homocystinurique aura été dépisté, l'étude des collatéraux devra être pratiquée à la fois sur le plan oculaire et biologique.

II - L'enfant est vu en premier par la pédiatre.

L'enfant peut être présenté au pédiatre pour un retard mental, pour des troubles de la marche ou encore pour un accident thrombo-emboliques. Suspecté cliniquement, le diagnostic sera confirmé par le laboratoire. L'enfant est alors adressé à l'ophtalmologiste pour bilan oculaire.

L'atteinte oculaire pourra être importante et déjà s'accompagner de complications. Au contraire, dans d'autres cas, elle sera discrète et même absente. Aussi, l'examen devra-t-il toujours être soigneux et complet. Il cherchera à mettre en évidence :

- un trouble de la réfraction, une myopie dont l'origine peut être aussi bien cristallinienne qu'axile.
- à la lampe à fente :
 - . Un iridodonésis
 - . Une profondeur irrégulière de la chambre antérieure.
- après dilatation :
 - . Une microsphérophakie.
 - . Un déplacement du cristallin.
 - . Une atteinte globale de la zonule.
- au fond d'oeil :
 - . Une dégénérescence pigmentaire périphérique.
 - . Une atrophie chorio-rétinienne.
 - . Une atrophie optique.
- des complications, en rapport avec le déplacement :
 - . Hypertonie, iritis.
- enfin, l'électrorétinogramme et l'échographie, nous paraissent dans l'avenir, deux examens à pratiquer systématiquement

chez l'homocystinurique pour permettre de rattacher les modifications observées au syndrome homocystinurique.

SCHEMA COMPARATIF ENTRE
HOMOCYSTINURIE - SYNDROME DE MARFAN ET
SYNDROME DE WEIL-MARCHESANI

	HOMOCYSTINURIE	SYNDROME DE MARFAN	SYNDROME DE WEIL-MARCHESANI
Atteinte cristallini <u>enne</u>	- Microsphérophakie - Déplacement bi-latéral non symétrique - Evolution rapide vers la luxation totale.	- Ectopie bilatérale symétrique. - Colobomes	- Sphérophakie, centrée. - Luxation tardive.
Morphologie	- Sujets blonds - Joves marquées de taches de naevus - genu valgum - Coxa vara. - Pieds creux - Ostéoporose. - Fractures	- Dolichosténomie - Arachnodactylie - Hyperlaxité articulaire - Déformation thoracique. - Cypho-scoliose	- Brachymorphie - Sujet petit, trapu. - Membres courts - Doigts courts. - Orteils courts
Troubles de la Marche	"marche en canard"	_____	_____
Retard mental	+++	_____	_____
Maladies cardio-vasculaires	Thrombose des moyennes artères et veines	Dilatation et dissection de l'aorte et de l'artère pulmonaire	_____
Hérédité	autosomique récessive.	autosomique dominante	autosomique dominante.

le 'l'raitement

Sur le plan ophtalmologique, il faut considérer plusieurs éventualités :

- l'examen oculaire est normal.
- l'examen oculaire montre des anomalies :
 - . une microsphérophakie,
 - . une subluxation,
 - . une subluxation antérieure,
 - . une luxation antérieure.

I - L'EXAMEN OCULAIRE EST NORMAL :

Il s'agit alors en règle, d'un tout jeune enfant, souvent le dernier né d'une famille d'homocystinuriques.

Les recherches génétiques ont fait suspecter la maladie, les examens biologiques l'ont affirmée.

Le traitement est difficile à codifier.

Un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine pourrait prévenir les principales manifestations de la maladie.

PERRY (73), rapporte le cas d'un enfant traité de cette façon, dès le 16ème jour de la vie et qui actuellement, a trois ans, est cliniquement normal. KOMROWER (52) fait état d'une observation semblable.

De tels régimes sont très difficiles à appliquer pratiquement, mais on peut utiliser les aliments à faible teneur en méthionine. (lentilles, pommes de terre, soja, fruits), le régime n'étant pas alors aussi rigoureux.

Le lait de femme, qui contient moins de méthionine et plus de cystine que le lait de vache convient parfaitement à l'homocystinurique et une certaine prévention peut être ainsi réalisée chez un enfant nourri au sein.

La vitamine B₆ coenzyme de la cystathionine-synthétase fournit parfois une amélioration des perturbations biologiques, mais les

résultats sont loin d'être constants . (BARBER, HOOFT).

Le traitement par l'acide folique a été proposé par CAREY, qui a réussi, en administrant 20 mg d'acide folique par 24 h, en cinq prises per os, à deux frères, et soeur de 14 et 15 ans, à faire diminuer le taux urinaire d'homocystine de près de la moitié et augmenter la méthioninurie.

CUSWORTH et DENT (20), en 1969, proposant l'administration intraveineuse de glutamate d'arginine dans le but d'augmenter la clearance rénale de l'homocystine par un phénomène de compétition, ont obtenu des résultats concluants.

PERRY (73), en 1968, a associé au traitement classique un donneur de radicaux méthyl (citate de choline), susceptible de favoriser la transformation d'homocystine en méthionine, ce qui a entraîné une baisse considérable de l'homocystinémie.

Enfin, WONG (90), en 1968, a démontré que chez l'homocystinurique, la cystathionine peut être synthétisée dans le foie à partir de l'homosérine et de la cystine, et il a obtenu par une supplémentation orale en homosérine et en cystine une augmentation de l'excrétion urinaire de cystathionine.

Ces essais thérapeutiques ont un intérêt non seulement dans la prophylaxie chez les nouveaux nés homocystinuriques, mais également dans la prévention des accidents thrombo-emboliques de l'homocystinurique avéré, car le taux d'adhésivité des plaquettes semble en rapport direct avec la présence d'homocystine.

De toutes façons, il est indispensable d'explorer de façon complète, cliniquement et biologiquement (en particulier en ce qui concerne la crase sanguine) ces jeunes homocystinuriques, de les soumettre à une surveillance ophtalmologique régulière, pour permettre de parer dans les meilleures conditions de sécurité aux complications oculaires fréquentes.

II - IL EXISTE UNE ATTEINTE CRISTALLINIENNE.

C'est alors que se pose le problème du traitement chirurgical

éventuel.

Il est capital de rappeler ici, le risque considérable que comporte toute chirurgie chez ces sujets.

En effet, la survenue d'accidents thrombo-emboliques n'est pas rare, étant dans de nombreux cas déclenchés par un acte opératoire. Dans la littérature, on relève deux décès, (cas 2 et 13) par embolie pulmonaire dans les jours qui ont suivi l'extraction du cristallin.

Chez notre malade, il survint dans les jours qui suivirent une intervention, une poussée d'hypertension artérielle importante, fort heureusement sans conséquences viscérales. Nous n'avons pu retrouver l'étiologie de cet accident.

Il nous paraît indiqué, chez un homocystinurique connu, avant de risquer un acte chirurgical, de pratiquer une étude approfondie de la crase sanguine et en particulier de l'adhésivité des plaquettes. Les traitements par la vitamine B₆, l'acide folique, le citrate de choline, la charge en homocystine et en sérine, si leur efficacité se confirme, pourront être utilisés à titre préventif. L'héparine voit actuellement ses indications très controversées.

La survenue de ces accidents post-opératoires est une raison de plus de s'attacher à dépister l'homocystine dans les urines de tous les sujets atteints d'ectopie cristallinienne.

1°) La microsphérophakie.

Devant une microsphérophakie non compliquée, deux attitudes sont possibles :

- prescrire des verres correcteurs et se borner à une surveillance ophtalmologique régulière.
- Intervenir chirurgicalement.

Avant dix ans, la discision est l'intervention de choix, réalisant une prophylaxie des complications et de l'amblyopie (BREGEAT)(10).

Cette intervention est peu traumatisante pour le globe, sa

technique est simple.

On utilise les aiguilles de Paufigue ou celles de Kuhnt et Bowmann. Les deux aiguilles pénètrent simultanément dans l'oeil à III h et IX h au bord postérieur du limbe et embrochent simultanément le cristallin. L'aiguille de Bowmann maintient le cristallin en place tandis que l'aiguille de Kuhnt discise l'intérieur de la lentille. Puis l'aiguille de Bowmann fixant toujours le cristallin, la capsule antérieure est largement fendue en croix par l'aiguille de Kuhnt. Les deux aiguilles sont retirées simultanément, sans vider la chambre antérieure.

La résorption des masses est plus lente que dans les discisions pour cataracte congénitale en raison de la présence fréquente de vitré.

Il est fréquemment nécessaire de recommencer l'intervention, ce qui, ne présente ni risque sur la plan local, ni difficulté particulière. Cette technique est rendue parfois difficile par la résistance de la capsule à la pénétration des aiguilles et la tendance du cristallin à fuir en arrière. (MUGNERET, PAUFIQUE). (68). (70).

C'est ce qui, dans notre observation, fit renoncer à la discision et pratiquer une extraction.

L'extraction est l'intervention à pratiquer chez le sujet de plus de quinze ans.

Cependant, étant donnés les résultats beaucoup plus aléatoires, il nous paraît moins légitime de la proposer à titre préventif. Nous pensons qu'on ne doit y recourir que la main forcée par une complication en particulier, hypertonie ou troubles cornéens. Il est à noter, d'ailleurs, que les résultats obtenus après extraction au décours de complications et en dehors d'elles, sont à peu près comparables.

De toutes façons, l'intervention sera menée avec le maximum de précautions, sur un oeil dont le tonus aura été normalisé par la perfusion de substances hypotonisantes (diamox, urée, mannitol), qui semblent être bien supportées par l'homocystinurique. On évitera toute pression ou affaissement du globe. La contention du cristallin subluxé pourra être assurée par sa transfixion.

L'extraction proprement dite se fait classiquement par glissement

du cristallin soutenu par l'anse de Snellent. La cryochirurgie trouve actuellement là une indication d'élection.

On pratiquera une iridectomie totale et, pour certains une sphincterotomie inférieure. On réséquera une hernie de vitré éventuelle et on injectera de l'air dans la chambre antérieure.

Faut-il opérer préventivement les homocystinuriques ?

Il semble que la question puisse être tranchée moins aisément que dans les autres ectopies, en raison du risque opératoire.

C'est pourquoi, il faut tenir compte :

- des résultats du bilan biologique,
- de l'acuité visuelle,
- de l'existence de cas familiaux, de leur évolution, de leur réaction à une éventuelle intervention chirurgicale ;
- de la survenue antérieurement d'une complication sur l'oeil adelphe ;
- du Q. I.
- de l'E. R. G.

2°) La luxation du cristallin dans la chambre antérieure.

JOHNSTON (48), en raison des aléas de l'intervention, a tenté de transformer ces luxations antérieures en luxations postérieures, la levée du blocage pupillaire réduisant du même coup, l'hypertonie. Cependant, il s'est avéré que le cristallin repassait en avant dans la plupart des cas obligeant à pratiquer une extraction qui nous paraît s'indiquer de façon formelle dans les luxations antérieures.

AU TOTAL :

Le traitement chirurgical des ectopies cristalliniennes est un problème délicat chez l'homocystinurique.

En effet, si la discision précoce du cristallin semble une technique sans danger sur le plan local - encore que parfois difficile à réaliser -, l'extraction du cristallin est chez ces malades une chirurgie

majeure, semée d'embûches que les progrès actuels des techniques chirurgicales permettront peut-être de surmonter.

De toutes manières, en raison des accidents thrombo-emboliques post-opératoires, la décision d'intervenir sera prise par le chirurgien après examen attentif de toutes les données de la situation, non sans un délicat problème de conscience.

le P^ronostic

L'originalité de l'homocystinurie tient à son pronostic, d'une sévérité particulière.

Nous envisagerons successivement le pronostic de l'homocystinurique :

- non traité,
- traité médicalement,
- le pronostic oculaire en l'absence de traitement chirurgical,
- le pronostic de l'homocystinurique, ayant dû subir une intervention chirurgicale :
 - pronostic vital,
 - pronostic oculaire.

Le pronostic de l'homocystinurie non traitée est nettement plus sombre que celui du syndrome de Marfan ou du syndrome de Weil-Marchesani.

Certes, les troubles de la marche et la débilité mentale constituent un handicap important.

Cependant, la menace la plus grave est celle des accidents thrombo-emboliques. Principale cause de décès chez ces sujets, ils peuvent survenir à tout âge, toucher tous les territoires.

La longévité de l'homocystinurique est difficile à apprécier car nombre d'auteurs ne donnent aucun renseignement quant à l'évolution des cas qu'ils rapportent.

Nous avons néanmoins relevé, sur les cent cas que nous avons passés en revue, seize décès.

Nous les avons classés par tranches d'âge.

Il nous a paru intéressant de noter l'âge que les cas publiés avaient de façon certaine, atteint.

Ce renseignement n'a pu être retrouvé dans la publication, de façon directe ou indirecte, que dans quarante cas.

Les histogrammes que nous avons établis à partir de ces données invitent à la plus grande prudence quant aux conclusions possibles.

Il apparait que la mortalité serait plus élevée entre cinq et dix ans. Le plus âgé des homocystinuriques connus n'a pas quarante ans.

Un traitement est-il à même de modifier l'évolution de cette affection ?

PERRY (73) et KOMROWER (52) rapportent le cas d'enfants, traités par un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, et qui à trois ans, sont normaux cliniquement.

Bien que le recul soit insuffisant pour juger de la valeur de ce résultat, les recherches thérapeutiques en cours semblent extrêmement encourageantes.

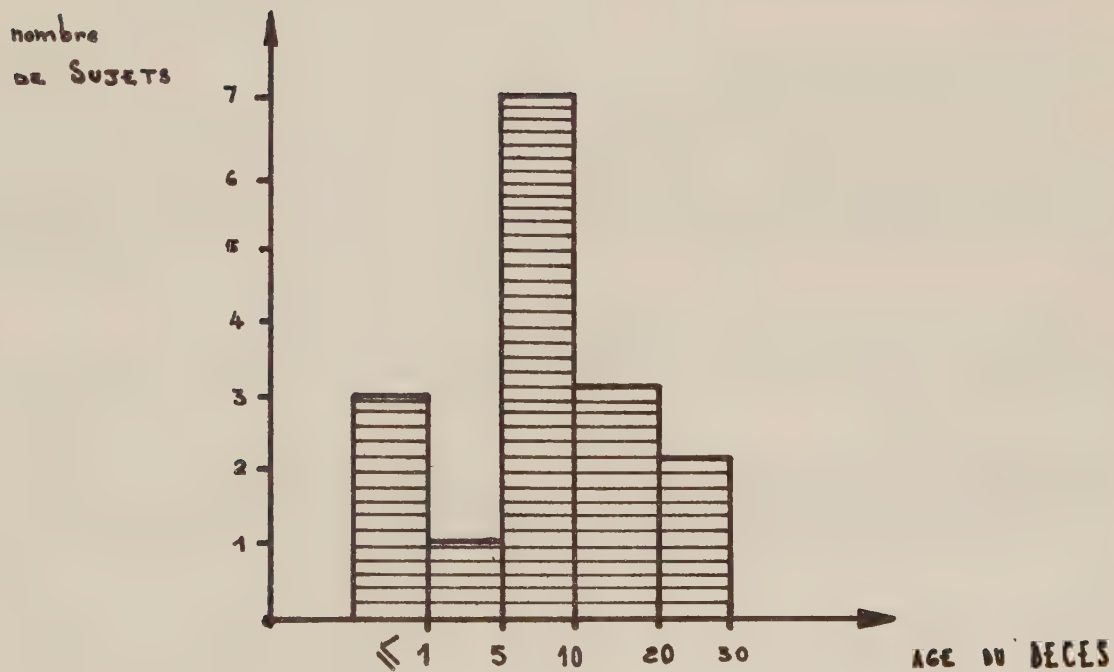
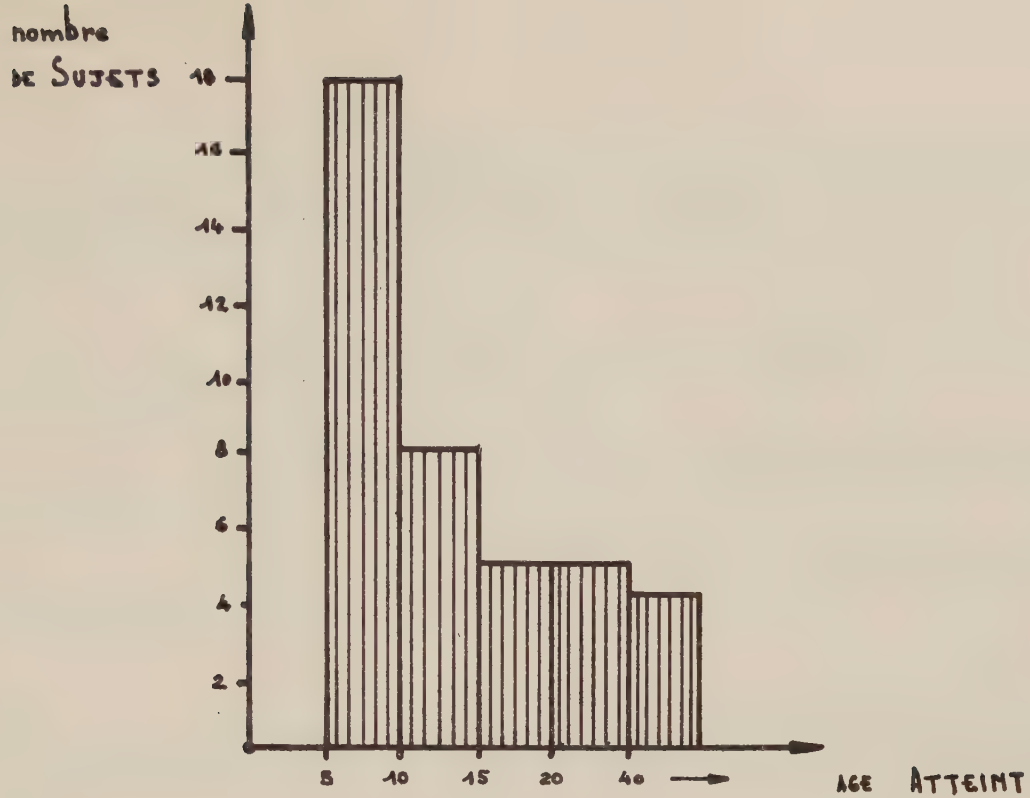
L'avenir nous dira si, associées à un dépistage systématique, à la naissance, des sujets atteints, voire des hétérozygotes - elles permettront de transformer le fâcheux pronostic de l'homocystinurie.

L'atteinte oculaire, venant s'ajouter au retard mental, accroît le handicap des homocystinuriques.

Comment peut-on apprécier le pronostic visuel ?

En l'absence de traitement, il est impossible à évaluer.

Certes dans la littérature, on retrouve sept cas pour lesquels l'évolution de la vision, alors qu'ils ne subissaient aucun traitement chirurgical, a été indiquée (de V = O à V = PL et deux énucléations).



Mais il s'agit de sujets ayant été examinés par un ophtalmologiste à l'occasion d'un accident évolutif brutal, beaucoup plus rarement après un diagnostic d'homocystinurie posé chez un membre de la fratrie.

Devant ces estimations, on serait enclin à porter un jugement excessivement pessimiste.

Il est probable cependant que les homocystinuriques non examinés ne jouissent pas d'une vision normale.

Quoi qu'il en soit, à tout moment, ils sont à la merci d'une aggravation subite de leur état visuel.

S'il est décidé de pratiquer une intervention chirurgicale ophtalmologique, ce peut être, nous l'avons vu, dans deux éventualités :

- prophylaxie des complications de l'ectopie par une discision précoce, compte tenu des limites de cette indication et des insuccès fréquents de cette technique.
- traitement urgent d'une luxation dans la chambre antérieure qui, par l'hypertonie et la dystrophie cornéenne menaçante compromet à brève échéance la vision.

Au sujet de la discision prophylactique, en particulier, on ne saurait trop insister sur la responsabilité fréquente d'un geste chirurgical dans la survenue d'un accident vasculaire. Nous relevons dans la littérature, trois décès dans les jours ou semaines qui suivirent une intervention chirurgicale, décès par thromboses veineuses ayant entraîné une embolie pulmonaire.

JOHNSTON (48) a vu, chez un de ses opérés, survenir un épisode alarmant avec syndrome hémorragique, hyperazotémie, hypertension artérielle.

Notre malade a, lui, présenté une hypertension artérielle transitoire, fort heureusement sans complications viscérales.

<u>ACUITE</u> <u>PRE-OPERATOIRE</u>	<u>ACUITE POST - OPERATOIRE</u>						
supérieure ou égale à =	supérieure ou égale à :						
		$\frac{4}{10}$ à $\frac{3}{10}$	$\frac{2}{10}$ à $\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$	$\frac{CLD}{a}$ MM	PL	V=0
5/10	3	1	1 HTO				
$\frac{4}{10}$ à $\frac{3}{10}$	6 V						1 V
$\frac{2}{10}$ à $\frac{1}{10}$	2		3 HTO				
$\frac{1}{20}$	4 V	1 V		1 V			
CLD à MM			1 HTO V				1 V
PL			1 HTO				
V= 0							

HTO = Hypertonie oculaire pré-opératoire.

V = Issue de vitré per-opératoire.

W. H. JARRET (47) : Acuité visuelle avant et après extraction du cristallin.

(Etude portant sur 26 extractions).

Le danger plus imminent, en cas de luxation antérieure avec hypertonie, fait pencher la balance en faveur d'un geste chirurgical, mais il ne faut pas pour autant, sous-estimer le risque thrombo-embolique.

La décision opératoire, prise après mûre appréciation de toutes les données de ce problème difficile, comporte une lourde responsabilité.

Les résultats fonctionnels obtenus échappent à toute prévision, chaque indication opératoire étant posée dans des circonstances particulières.

Le tableau que nous reproduisons d'après W. H. JARRET (47), portant sur 26 extractions, nous paraît cependant pouvoir fournir une indication approximative.

Il compte une " classe d'acuité " : supérieure à 5/10. En fait, l'acuité maximale que nous ayons retrouvée dans la littérature, après extraction du cristallin et correction optique de l'aphakie est de 5/10, cette acuité étant d'ailleurs atteinte dans plusieurs cas.

Quant à l'acuité visuelle après discision, nous n'avons relevé qu'un seul cas dans la littérature où il en soit fait état : 2/10 avec sph. + 8,00.

Même opéré avec succès, l'homocystinurique n'est pas à l'abri des autres complications oculaires : décollement de rétine, atrophie optique.

La débilité mentale vient aggraver le retentissement social et professionnel de son handicap visuel.

Le pronostic de l'homocystinurie est donc actuellement assez sombre. Cependant, des espérances semblent pouvoir être fondées sur les recherches en cours, qui portent sur les possibilités de l'identification des sujets hétérozygotes, d'une prophylaxie efficace, grâce à un dépistage précoce.

Conclusion

Ayant eu l'occasion d'observer et de suivre dans le Service d'Ophtalmologie de Madame le Docteur S. DELTHIL (Centre Hospitalier de Saint-Denis) un enfant atteint d'homocystinurie, nous avons tenté de faire le point des connaissances actuelles à ce sujet.

L'homocystinurie est une erreur innée du métabolisme de la méthionine dont les premières observations ont été publiées en 1962 par CARSON et NEILL qui remarquèrent une augmentation de l'excrétion urinaire des acides aminés soufrés dans une population de débiles mentaux.

Il s'agit en effet d'un déficit en cystathionine-synthétase, enzyme responsable de la transformation de l'homocystéine en cystathionine. Il s'en suit, une accumulation d'un métabolite d'amont : l'homocystine et un déficit en cystéine et en cystine.

L'homocystinurie associe à un retard mental des anomalies morphologiques et squelettiques caractéristiques, une physionomie très particulière, des manifestations oculaires. Les complications vasculaires font l'originalité et la gravité de l'affection. Elles seraient dues à une augmentation de l'adhésivité des plaquettes.

Le diagnostic, biologique, est orienté par la positivité de la réaction de BRAND dans les urines, mais il ne peut être affirmé que par la chromatographie des acides aminés.

Pour l'ophtalmologiste, l'élément majeur du tableau est l'ectopie des cristallins qui se complique très fréquemment de subluxation ou de luxation. Si l'hypertonie qu'entraîne alors le blocage

pupillaire aboutit à la perte de l'oeil en l'absence d'un traitement approprié immédiat, la luxation postérieure est mieux tolérée.

Les cristallins sont petits et sphériques, ce qui entraîne une myopie d'indice. Les autres manifestations oculaires sont rares.

L'hérédité est autosomale récessive.

Les lésions anatomiques spécifiques siègent au niveau de la zônule et du corps ciliaire, qui sont atrophiques. Le mécanisme de l'atteinte zônulaire est hypothétique. Il semble que le déficit en cystine soit responsable du développement anormal des fibres zônulaires.

Le diagnostic différentiel se pose assez peu avec les autres principales causes d'ectopie cristallinienne : syndrômes de Marfan et de Weill-Marchesani. L'homocystinurie seule entraîne un retard mental. Les réactions biologiques, que l'on doit pratiquer chez tout sujet atteint d'ectopie cristallinienne, lèvent le doute.

Mais c'est le pronostic de l'homocystinurie qui lui confère une place à part dans les ectopies cristalliniennes. La mortalité élevée de ces sujets est due à des accidents thrombo-emboliques qui surviennent singulièrement dans les suites d'une intervention chirurgicale, ce qui invite à la plus grande prudence dans les indications opératoires. Le pronostic visuel est dans l'ensemble assez médiocre, imprévisible, aggravant le handicap de ces débiles mentaux.

L'homocystinurie, problème ophtalmologique.

Certes, l'ophtalmologiste, à qui incombe une responsabilité lourde de conséquences, ne peut l'assumer pleinement qu'en collaboration étroite avec le pédiatre et le biologiste.

En effet, non seulement ils assurent le diagnostic

de l'affection et surveillent ces malades, mais surtout les recherches en cours dans leurs spécialités permettent d'espérer une transformation du sombre pronostic de l'homocystinurie.

Bibliography

- (1) - ARNOTT E.J., GRAVES D.P. :
Ocular involvement in homocystinuria.
Brit. J. Ophtal., 1964, 48, 12, pp.688-689. .
- (2) - BADETTI L., LAURENT B. :
Homocystinurie chez un enfant de douze ans.
(Soc. franç. Pédiat., Marseille, 17 mars 1967)
Pédiatrie, 22, 6, pp.734-735, 1967
- (3) - BESSIERE E., VERIN P., LE REBELLER M.J. :
Biopsies cutanées et recherche d'acides aminés urinaires dans
les ectopies cristalliniennes.
(Soc. Ophtal. Bordeaux & Sud-Ouest 15 Octobre 1967).
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 67, II, pp. 1028-1031, 1967.
- (4) - BESSIERE E., VERIN P., BROUSTET A., LE REBELLER M.J.
Biopsies cutanées et recherches d'acides aminés urinaires dans
les ectopies du cristallin.
Bull. Mém.Soc.franç. Ophtal. 81, pp. 327-334, 1968.
- (5)- BICKEL M., JAEGER W. :
Augenveränderungen bei hereditären Stoffwechselerkrankungen
im Kindesalter.
Dtsch. ophtal., ger., Heidelberg, 22-25 Septembre 1968.
- (6)- BOISSE J. :
Essai d'une orientation clinique dans le diagnostic des amino-
acidopathies. Symptômes urinaires, symptômes neuro-psychi-
ques et symptômes oculaires.
Presse méd. 76, 19, pp. 903-906, 1968.
- (7) - BONAMOUR G., POMMIER M.L. :
Luxation du cristallin et homocystinurie.
(Soc. suisse ophtal., Films, 7-9 septembre 1967).
Ophtalmologica, Basel, 156, 4, 267-270, 1968.
- (8) - BOUCHER M., GIRARD P. :
Observation d'homocystinurie.
(Sec. Cong. int. Neuro-Génét. Neuro-Ophtal. Fed; mondiale.
Neurol. Montréal 17-22 septembre 1967).
Analyse in : Exc med. int. Cong. 154, 81, 1967.

- (9) - BRANCARTO R., COTROZZI G. :
L'omocistinuria. Rivista sintetica.
Ann. Ottal. 94, 8, pp. 996-1010, 1968.
- (10) - BREGEAT P. :
Le traitement des ectopies du cristallin.
Ann. Thérap., 1957, 8, P. 63
- (11)- BREGEAT P., JUGE P. :
Ophtalmologie du nourisson.
E. M. C., 21760-B 10 (11-1959).
- (12) - BRENTON D. P., CUSWORTH D. C., GAULL G. E. :
Homocystinuria : metabolic studies on 3 patients.
J. Pediat., 1965, 67, p. 58.
- (13) - BRETT E. M. :
Homocystinuria with epilepsy.
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, p. 484.
- (14) - CARSON N. A. J., NEILL D. W. ;
Metabolic abnormalities detected in a survey of
mentally backward individuals in Northern Ireland.
Arch. Dis. Child., 1962, 37, p. 505.
- (15)- CARSON N. A. J., CUSWORTH D. C., DENT C. E., FIELD C. M. B.,
NEILL D. W. & WESTALL. :
Homocystinuria : a new inborn error of metabolism associated
with mental deficiency.
Arch. Dis. Child, 1963, 38, p. 425-436.
- (16) - CHASE H. P., GOODMAN S. & O'BRIEN D. :
Treatment of homocystinuria.
Arch. Dis. Child. oct. 1967, 42, 225, p. 514.
- (17) - CLINE J. W. :
Homocystinuria with consanguinity.
(Univ. North Carolina, 13 january 1968).
Amer. J. Ophtal., 65, 4, p. 626, 1968.

- (18)- COGAN J. W. :
Ocular correlates of inborn metabolic defects.
Canad. Med. Ass. J., 95, p. 1055-1065, 1966.
Analyse in Ophtal. Lit. Lond. 20, 3, p. 350, 1966.
- (19) - COIGNET J., BERNARD P., LAURENT B., & GIACOMIN J.C. :
A propos d'un cas d'homocystinurie congénitale.
Pédiatrie, mars 1967, 2, T. XXII, p. 234.
- (20) - CUSWORTH D. C. & DENT C. E. :
Homocystinuria.
Brit. Med. Bull. 25 jan. 1969, p. 42.
- (21)- DARDENNE V. & KIRSTEN G. :
Presence and metabolism of amino-acids in young and old lenses.
Exp. Eye Res., 1962, 1, pp. 415-421.
- (22) - DAYRAS J. C., SOURDILLE J., LECLERCQ C. :
A propos d'un cas d'homocystinurie.
A paraître.
- (23) - DONALD L., BRAY C., FIELD C., LOVE F., and DAVIES B. :
Homocystinuria : thrombosis and blood platelets.
Lancet, 1964, 1, p. 745.
- (24)- DUNN H. G., PERRY T. L., DOLMAN C. L. :
Homocystinurie : une cause de déficience mentale et de thrombose
cérébro-vasculaire de découverte récente.
Neurology, 1966, 16, p. 407.
- (25) - EDITORIALS :
Dislocated lenses and homocystinuria.
Arch. Ophtal. Chicago, 1965, 74, 4, p. 446.
- (26) - FEUVRIER Y. M., BOIXEL J., DONNIOU G. :
Homocystinurie (une observation).
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 68, 2, pp. 280- 284, 1968.
- (27) - FIELD C. M. B., CARSON N. A. J., CUSWORTH D. C. DENT C. E.
& NEILL D. W. :

Homocystinuria : a new disorder of metabolism,
Abstracted, Xth. Internat. Cong. Ped. Lisbon, 1962, p. 274.

- (28)- FINKELSTEIN J. D., MUDD S. H., IRREVERE F., LASTER L. :
Homocystinuria due to cystathionine-synthetase deficiency : the
mode of inheritance.
Science, 1964, 146, p. 785-787.
- (29) - FRANCOIS J., COPPIETERS R. :
Homocystinurie.
Bull. Soc. Belge. Ophtal. 147, 485-494, 1967.
- (30)- FRANCOIS J. :
Manifestations oculaires dans certaines erreurs congénitales du
métabolisme. (Homocystinurie, A-bêta-lipoprotéïnémie, syn-
drome hypo-lipidémique de Hooft, lipidose de Fabry, maladie
de Chédiak).
Ann. Méd. Nancy, 6, Mars, 253-264, 1967.
- (31)- FRANCOIS J. :
Manifestations oculaires dans certaines erreurs congénitales du
métabolisme (homocystinurie, glycolipidose de Fabri).
(Soc. Ophtal. Bordeaux & Sud-Ouest 15 Octobre 1967).
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 67, II, pp. 1001-1017, 1967.
- (32) - FRANCOIS J. :
Ocular manifestations in certain congenital errors of metabolism.
In BEARD C. "symposium on congenital anomalies of the eye".
C. V. Mosby Co. Publ. Saint-Louis 157-198, 1968.
- (33) - FRANCOIS P., GAUDIER B., ASSEMAN R., SINGER J. C.,
NUYTS J. P. :
L'homocystinurie.
(Soc. Ophtal. Nord de la France 30 Octobre 1966).
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 67, 9, pp. 827-830, 1967.
- (34) - FRANCOIS P.; GAUDIER B., PRUVOT J., SINGER J. C. :
La rétine dans l'homocystinurie.
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 68, 5-6, pp. 582-584, 1968.

- (35) - GAULL C. E., CUSWORTH D. C., BRENTON D., & DENT C. E. :
The biochemical defect in homocystinuria.
J. of Ped., 1964, 65 p. 1049.
- (36) - GAULL C. E. :
The pathogenesis of homocystinuria. Implications for treatment.
Am. J. Dis. Child. Jan. 1967, vol. 113, I, p. 103.
- (36 bis) - GERNETH. et FRANCESCHETTI A. :
Ultrasound biometry of the eye.
Ultrasonies in Ophtalmology. Karger, Bâle. 1967.
- (37) - GERRITSEN., VAUGHN J. C., and WAISMAN H. A. :
identification of homocystine in the urine.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1962, 9, pp. 493-496.
- (38) - GERRITSEN T., and WAISMAN H. A. :
Homocystinuria : an error of the metabolism of methionine.
Pediatrics, 1964, 33, p. 413.
- (39) - GERRITSEN T., WAISMAN H. A. :
Homocystinuria : absence of the cystathionine in the brain.
Science, 1964, 145, p. 588.
- (40) - GFELLERS J., BUDLIGER H. :
Homocystinuria and os lunatum.
Lancet, 1966, 2, p. 548.
- (41) - GIBSON J. B., CARSON N. A. J., NEILL D. W. :
Pathological findings in homocystinuria.
J. Clin. Path., 1964, 17, pp. 427-437.
- (42) - GIRARD P. F., SCHOTT B., BADY B. BOUCHER M., DAVID M.
Observations d'homocystinurie familiale avec altérations carotidiennes et luxation du cristallin.
Lyon Méd., 49, 1369-1386, 1967.
- (43) - HALL W. W., CORYELL N. E., HOLLOWELL J. G. THEVAOS T. G.:
A metabolic study in homocystinuria. Fed. Proc. 1965, 24, p. 470.

- (44) - HENKIND P., ASHTON N. :
Ocular pathology in homocystinuria.
Trans. Ophtal. Soc. V.K., 1965, 85, pp. 21-38.
- (45)- HOLLOWELL J.G., CORYELL N.E., HALL W.W.,
THEVAOS T.G. :
Studies of homocystinuria in a negro family.
Amer. Soc. Pediat. Res. 35th am., Abstracts, 1965 p 119.
- (46) - HUMBELL, KUTTER D. :
Dépistage et diagnostic de l'homocystine.
Helv. Paediat. Acta, 1967, 22-390.
- (47)- JARRETT W.H. :
(Luxation du cristallin. Etude de 166 cas Hospitalisés).
Dislocation of the lens. A study of 166 hospitalized cases.
Arch. Ophtal., Chicago, 78, 3, 289-296, 1967.
- (48) - JOHNSTON S.S. :
(Glaucome par blocage pupillaire dans l'homocystinurie).
Pupil block glaucoma in homocystinuria.
Brit. J. Ophtal. 52, 3, 251-256, 1968.
- (49) - KENNEDY C., SCHIMKE R.N., ROWLAND L.P. :
Homocystinuria : a report in two siblings.
Pediatrics, 1965, 36, p. 376.
- (50) - KOMROWER G.M. & WILSON V.L. :
Homocystinuria.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, p. 996.
- (51) - KOMROWER G.M., LAMBERT A.M., CUSWORTH D.C. &
WESTALL R.G. :
Dietetary treatment of homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 1966, 41, p. 666.
- (52)- KOMROWER G.M. :
Dietetary treatment of homocystinuria,
Am. J. Dis. Child., 1967, 113, I, p. 98.

- (53) - LASTER L. , MUDD S.H. , FINKELSTEIN J. D. , SPAETH GL. :
Homocystinuria due to cystathionine-synthetase deficiency.
Ann. Int. Med. , 1965, 63, p. 117.
- (54) - LASTER L. , MUDD S.H. , FINKELSTEIN J. D. , IRREVERE F. :
Homocystinuria due to cystathionine-synthetase deficiency.
J. Clin. Invest. , 44, 10, pp. 1708-1719, 1965.
Analyse in Exc. med. Ophtal. 20 , 12, 527, 1966
- (55) - LECLERCQ C. :
Thèse Paris 1970 (à paraître).
- (56) - LIEBERMAN T. W. , PODOS S. M. , HARSTEIN J. :
Acute glaucoma, ectopia lentis, and homocystinuria.
Am. J. Ophtal. , 1966, 61, 2, pp. 252-255.
- (57) - LIEBERMAN T. W. , PODOS S. M. :
Homocystinuria.
" Current concepts in ophtalmology ", BECKER B. & DREWS
R. C. ,
The C. V. Mosby Co. Saint-Louis, pp. 201-206, 1967.
- (57bis) LUYCKX J.
Mesure des composants optiques de l'oeil du nouveau-né par l'
échographie ultrasonique.
Arch. Ophtal. (Paris) 26, 159-170 (1966).
- (58)- Mc. DONALD L. , BRAY C. , FIELD C. , LOVE F. , DAVIES B. :
Homocystinuria , thrombosis, and blood platelets.
Lancet, 7336 , I, pp. 745-746, 1964.
- (59) - Mc GAVIC J. S. :
Weill-Marchesani syndrome ; brachymorphism and ectopia
lentis.
Amer. J. Ophtal. , 62 , 5, pp. 820-823, 1966.
- (60) - Mc KUSIK V. A. :
Heritable disorders of connective tissue.
Homocystinuria, Chap. IV, St. Louis, 1966.

- (61) - MARTENET A. C. , CURTIUS H. C. , ANDERS P. W. :
 Altérations oculaires dans l'homocystinurie. II. Les acides aminés de l'humeur aqueuse.
 (Soc. suisse ophtal. , Films, 7-9 Septembre 1967).
 Ophthalmologia, Basel, 156, 3, pp. 262-264, 1968.
- (62)- MARTENET A. C. , WITMER R. , SPEISER P. :
 Altérations oculaires dans l'homocystinurie.
 (Soc.suisse ophtal. , Genève, 15-17 septembre 1966).
 Ophthalmologica, Basel, 154, 4, pp. 318-323, 1967.
- (62bis) MASSIN M. , POUJOL J. , et Mme HYERONIMUS :
 Etude statistique de différents facteurs influant sur la précision des mesures biométriques.
 Premier Congrès Mondial sur les Ultrasons en Médecine,
 Vienne, Juin 1969, (sous presse).
- (63) - MOREAU P. G. :
 Possibilités de la cryochirurgie en ophtalmologie,
 Bull. Soc. Opht. Mars 1966, 3, pp. 303-305.
- (64) - MORREELS C. R. :
 The roentgenographic features of Homocystinuria.
 Radiology 90 - 1150 . 8 Juin 1968.
- (65) - MUDD S. H. , FINKELSTEIN J. D. , IRREVERE F. and LASTER L.
 Homocystinuria : an enzymatic defect.
 Science, 1964, 143, p. 1443.
- (66) - MUDD R. N. , Mc KUSICK U. , POLLACK A. :
 Homocystinuria simulating Marfan's syndrome.
 Trans. Am. Acad. Physicians, 1965.
- (67)- MUDD S. H. , UHLENDORF B. W. :
 Cystathionine-synthetase in tissue culture derived from human skin : enzyme defect in homocystinuria.
 Science, Washington, 31.5.1968, 60, p. 1007.
- (68)- MUGNERET G. :
 Le traitement chirurgical de l'ectopie du cristallin(Thèse Lyon1961)

- (69)- NOVER A. & SCHULTZE B. :
 Autoradiographische untersuchung über den Eiwersstoffwechsel
 in der Geweben und Zellen des Auges.
 Graefes Arch. Ophtal., 1960, 161, pp. 554-578.
- (70) - PAUFIQUE L., BONNET (Mme), MUGNERET G. :
 La discision du cristallin ectopique.
 Bull. Soc. Ophtal. de France, 1958, 7, 8, pp. 565-567.
- (71) - PERRY T. L., HANSEN S., BAR H. P., & Mc DOUGALL L. :
 Homocystinuria : excretion of a new sulfur-containing.
 amino-acid in urine.
 Science, 1966, 152, p. 776.
- (72) - PERRY T. L., DUNN H. G., HANSEN S. Mc DOUGAL L; &
 WARRINGTON P. D. :
 Early diagnosis and treatment of homocystinuria.
 Pediatrics, 1966, 37, p. 502.
- (73) - PERRY T. L., HANSEN J., LOVE D. L., CRAWFORD L. E.,
 TISCHLER B. :
 Treatment of homocystinuria with a low methionine diet.
 supplemental cystine and a methyl donnor.
 Lancet, 1968, 2, 474.
- (74) - PETRYKOWSKI W. V. :
 Zur Frühdiagnose und Pathogenese der Homocystinurie.
 Dtsch. med. Wschr., 93, 40, pp. 1877-1882, 1968.
- (75) - PRESLEY G. D., SIDBURY J. B. :
 Homocystinuria and ocular defects.
 Amer. J. Ophtal., 63, 6, pp. 1723-1727, 1967.
- (76)- PRESLEY G. D, STINSON I. N., SIDBURY J. B. :
 Homocystinuria at the North Carolina State school for the blind;
 Amer. J. Ophtal., 66, 5, pp. 884-889, 1968.
- (77) - RESTAN L. :
 Homocystinuria.
 (Trans norwegian ophtal. Soc, Hamar, June 3-4, 1966°
 Acta ophtal., Kbh., 45, 2, 265, 1967.

- (78) - SCHIMKE R. N., Mc KUSIK V., HUANG T., POLLACK A. D. :
Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members.
Am. J. Med. Ass.;, 1965, 193, 9 , pp. 711-719.
- (79) - SINGER J. C. :
Le syndrome ophtalmologique dans l'homocystinurie. A propos de trois observations.
Thèse Lille 1967.
- (80) - SPAETH G. L., BARBER G. W. ;
Homocystinuria in a mentally retarded child and her normal cousin.
Trans. Amer. Acad. Ophtal. Otolaryng., 1965, 69, 5, pp. 912-930.
- (81) - SPAETH G. L., BARBER G. W. :
Homocystinuria, its ocular manifestations.
J. Pediat. Ophtal., 1966, 3, 2, pp. 42-48.
- (82) - SPAETH G. L. :
Homocystinuria : the significance of its successful treatment.
Trans. Ophtal. Soc. U.K. 88, 47-78, 1969.
- (83) - SOURDILLE J.; DELTHIL P., LEGRAS M., DAYRAS J. CL. :
L'homocystinurie cause de cécité possible chez l'enfant.
Soc. Franç. Ophtal. Paris, 4-8 Mai 1969.
A paraître dans Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal.
- (84) - THOMAS R. P., HOLLOWELL J. G., PETERS H. J., CORYELL M. E., LESTER R. H. , :
Homocystinuria and ectopia lentis in a negro family.
J. Amer. Med. Ass. 198, 5, 560-562, 1966.
Analyse in Ophtal. Lit. Lond., 20, 3, 316, 1966.
- (85) - VARGA B., Mc; KUSIK V. A. :
The connection between homocystinuria and Marfan's syndrome.
En hongrois. Orv. Hetil., 108, pp. 969-973, 1967.
Analyse in ophtal. Lit. Lond., 21, 1, 50, 1967.

- (86) - VERGER P., BISERTE G., GUILLARD J. M., FARRIAUX JP.
ROULAND F., GAZEAU J., ALBERT B. :
Une nouvelle observation familiale d'homocystinurie.
Soc. Fr. Ped., Réunion de Paris, 19-12-1967.
- (87) - WERDER E. A., CURTIUS H. C., TANCREDI F; ANDERS P. W.,
and PRADER A. :
Homocystinurie.
Helv. Pediat. Acta. 1966.
- (88) - WHITE H. H., ARAKIS., THOMPSON H. L., ROWLAND L. P.,
& COWEN D. :
Homocystinuria.
Tr. Amer. Neurol. Assoc., 1964, 89, pp. 24-27.
- (89) - WOLLENSAK J. :
Homocystinurie und Linsenektomie.
Graefes Arch. Ophtal., 1966, 169, 4, pp. 357-355.
- (90) - WONG P. K.
The biosynthesis of cystathionine in patients with homocystinuria.
Pediatric research, 1968, 2-3. 1969.
- (91) - WRIGHT L. D. :
An inborn error of metabolism associated with deficiency of
enzym cystathionine-synthetase leading to homocystinuria.
New-York J. Med., 1965, 65, p. 559.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	p. 1
HISTORIQUE.....	p. 4
OBSERVATION PERSONNELLE	p. 7
CAS PUBLIES.....	p. 16
LE SYNDROME GENERAL	p. 66
LE SYNDROME OPHTALMOLOGIQUE.....	p. 73
ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	p. 82
ETIO-PATHOGENIE	p. 85
LE DIAGNOSTIC	p. 88
LE TRAITEMENT.....	p. 96
LE PRONOSTIC	p. 103
CONCLUSION.....	p. 110
BIBLIOGRAPHIE	p. 114

VU et PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE
PARIS

R. MALLET

LE DOYEN HONORAIRE
Administrateur provisoire de
la Faculté de Médecine

G. BROUET

LE PROFESSEUR

G. OFFRET

